

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-541260

(P2002-541260A)

(43) 公表日 平成14年12月3日 (2002. 12. 3)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード [*] (参考)
C 0 7 D 495/14		C 0 7 D 495/14	E 4 C 0 7 1
A 6 1 P 1/00		A 6 1 P 1/00	4 C 0 8 6
3/10		3/10	
5/00		5/00	
9/00		9/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 57 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-610858(P2000-610858)
(86) (22) 出願日 平成12年4月7日 (2000. 4. 7)
(85) 翻訳文提出日 平成13年10月9日 (2001. 10. 9)
(86) 国際出願番号 P C T / F R 0 0 / 0 0 8 8 1
(87) 国際公開番号 W O 0 0 / 6 1 5 8 7
(87) 国際公開日 平成12年10月19日 (2000. 10. 19)
(31) 優先権主張番号 9 9 / 0 4 4 4 0
(32) 優先日 平成11年4月9日 (1999. 4. 9)
(33) 優先権主張国 フランス (F R)

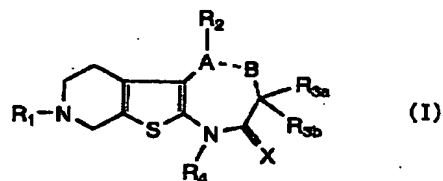
(71) 出願人 ソシエテ・ド・コンセイユ・ド・ルシエル
シエ・エ・ダップリケーション・シヤン
テイフイツク・(エス・セー・エール・ア
ー・エス)
SOCOETE DE CONSEILS
DE RECHERCHES ET D
' APPLICATIONS SCIEN
TIFIQUES (S. C. R. A.
S.)
フランス国、75016・パリ、リュ・デュ・
ドクトール・ブランシュ、51/53
(74) 代理人 弁理士 八木田 茂 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピリドチエノジアゼピン、その製造方法およびそれを含有する製薬組成物

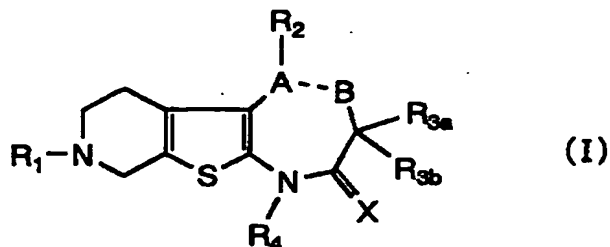
(57) 【要約】

本発明は一般式 (I)



(式中R₁、R₂、X、R_{3a}、R_{3b}およびR₄は種々の置換基を表わす)の新規なピリドチエノジアゼピンおよびその製造方法並びに該ピリドチエノジアゼピンを含有する製薬組成物に関する。本発明のジアゼピンは1種またはそれ以上のソマトスタチン レセプターを包含する全ての疾病状態即ち疾患を処置するのに用いるのに特に有用である。

【請求項 1】 ラセミ形または鏡像体形または偏左右異性体形またはこれらの混合物の形での一般式 (I)



R'は水素原子、アミノ、低級アルキル基アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ニトロまたはシアノで随意に置換し

たグアニジル、随意に置換したアリール、ヘテロアリール基または式 $\text{-NH-C(=O)-(CH}_2\text{)}_p\text{-NH}_2$ の基を表わし；

p は 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 の数値を表わし；

c および d は個々に 0、1、2 または 3 の数値を表わす] の化合物またはこれの塩。

【請求項 2】 R'_1 によって表わされるアリール基またはヘテロアリール基の同じまたは異なる置換基は、次の基：低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルスルホニル、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アリール、アリールオキシ、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基から選択され；

R_2 によって表わされるフェニル基の同じまたは異なる置換基は、ヒドロキシ、ハロ、低級アルキルまたは低級アルコキシ基から選択され；

R'_3 によって表わされるアルキル基の同じまたは異なる置換基は次の基：シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；アリール；ヘテロアリール；ニトロまたはシアノにより随意に置換したグアニジル；式 NR''_3, R'''_3 、（但し R''_3 および R'''_3 は個々に水素原子、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、ヘテロアリール低級アルキル、アルキルカルボニルまたはアルコキシカルボニル基を表わす）の基から選ばれ；

R'_4 および R''_4 によって個々に表わされるアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールカルボニルまたはアダマンチル基の同じまたは異なる置換基はヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、低級アルキルまたは低級アルコキシ基から選ばれ；

R'_5 によって表わされるアリール基の同じまたは異なる置換基は次の基：アルキルまたはアルコキシアルキル基から選ばれ、これらのアルキルまたはアルコキシアルキル基はオキシおよびアミノによって随意に置換されている、請求の範囲第 1 項記載の式 (I) の化合物。

【請求項 3】 R'_1 は、次の基：低級アルコキシ、トリフルオロメチルまた

はニトロ基から選んだ同じまたは異なる1個以上の置換基によって随意に置換されたアリール基を表わし；

R_2 は低級アルキル基を表わすかあるいはハロまたは低級アルキル基から選んだ同じまたは異なる1個以上の置換基によって随意に置換されたフェニル基を表わし；

R_3 は水素原子、ヒドロキシまたは式 $-OC(O)R'_3$ の基を表わし；

R'_3 は、式 NR''_3, R'''_3 。(式中 R''_3 および R'''_3 は個々に水素原子、低級アルキルまたはアルコキシカルボニル基を表わす)の同じまたは異なる1個以上の置換基によって随意に置換された炭素原子数1～6個の直鎖または分枝鎖アルキル基を表わし；

R_3 は水素原子を表わし；

R'_4 および R''_4 は個々に水素原子、低級アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールカルボニルまたはアダマンチル基を表わし；

A---Bは $-C=N-$ を表わす請求の範囲第1項または第2項記載の式(I)の化合物。

【請求項4】 R'_1 は、次の基：低級アルコキシ、トリフルオロメチルまたはニトロ基から選んだ同じまたは異なる1個以上の置換基によって随意に置換されたフェニル基を表わし；

R_2 は低級アルキル基を表わすかまたはメチル、クロロまたはフルオロから選んだ同じまたは異なる1個以上の置換基によって随意に置換されたフェニル基を表わし；

R'_3 は1個以上のアミノ基によって随意に置換された炭素原子数1～6個の直鎖または分枝鎖アルキル基を表わし；

R'_4 および R''_4 は個々に水素原子、低級アルキル、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、フェニルカルボニルまたはアダマンチル基を表わす請求の範囲第3項記載の式(I)の化合物。

【請求項5】 A---Bは $-C=N-$ を表わし、基 R_1 ； R'_1 ；Y； R_2 ； R_3 ； R_3 ；X；n； R'_4 ； R''_4 はそれぞれ次の意味を有する：

H；-；-；2-Cl-Phe；H；H；O；1；H；Phe(フェニル)；

H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; S; 1; H; Phe;
 H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; H; Phe;
 H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; フェニルカルボニル;
 H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; Phe;
 H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; シクロヘキシル;
 H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; O; 4; H; H;
 H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; Phe; Phe;
 H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; Me; Me;
 H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; アダマンチル;
 H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; O; 1; H; ピリジル;
 H; -; -; Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
 H; -; -; 4-Cl-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
 H; -; -; 2-F-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
 H; -; -; 4-F-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
 H; -; -; 2-Me-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
 H; -; -; t-ブチル; H; H; O; 1H; Phe;
 H; -; -; 2-Cl-Phe; OH; H; O; 1; H; Phe;
 H; -; 2-Cl-Phe; OC(O)-(CH₂)₆NH₂; H; O; 1; H; Phe;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; H; Phe;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; S; 1; H; Phe;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe-S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; フェニルカルボ
 ニル;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; Phe;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 4; H; H;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 0; H; シクロヘキシ
 ル;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; Phe; Phe;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; O; 2; Me; Me;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 0; H; アダマンチル;
 R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 1; H; ピリジル;
 R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; Phe; H; H; 0; 1; H; Phe;
 R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 4-Cl-Phe; H; H; 0; 1; H; Phe;
 R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-F-Phe; H; H; 0; 1; H; Phe;
 R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 4-F-Phe; H; H; 0; 1; H; Phe;
 R'_1 -NH-C(Y)-; 2-F₃C-Phe; 0; 4-F-Phe; H; H; 0; 1; H; Phe;
 R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Me-Phe; H; H; 0; 1; H; Phe;
 R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; t-ブチル; H; H; 0; 1; H; Phe;
 R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; OH; H; 0; 1; H; Phe;
 R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; OC(O)-(CH₂)₆NH₂; H; 0; 1; H;
 Phe.

請求の範囲第1項～第4項の何れかに記載の化合物。

【請求項6】 R'_1 は、次の基：低級アルコキシまたはニトロから選んだ同じまたは異なる1個以上の置換基によって随意に置換されたアリール基を表わし；

R_2 は1個以上の同じまたは異なるハロ基によって随意に置換されたフェニル基を表わし；

R_3 、および R_3 、水素原子を表わし；

R'_4 、および R''_4 は個々に水素原子、低級アルキルまたはアリール基を表わし；

A---Bは-C-N(R_5)-を表わし；

R_5 は水素原子、低級アルケニル基または式-C(O)-(CH₂)₆- R'_5 の基を表わす、

請求の範囲第1項または第2項に記載の式(I)の化合物。

【請求項7】 R'_1 は、次の基：低級アルコキシまたはニトロから選んだ同じまたは異なる1個以上の置換基によって随意に置換されたフェニル基を表わし；

R_2 は低級アルキル基を表わすかまたはクロロ基によって随意置換されたフェニル基を表わし；

R'_4 、および R''_4 は個々に水素原子、低級アルキルまたはフェニル基を表わし；

R_5 は水素原子、ペンテニルまたは式 $-C(O)-R'_5$ の基を表わし、

R'_5 は水素原子、アミノ、シクロペンチル、式 $-NH-C(O)-CH_2-NH-C(O)-CH_2-NH_2$ のインドリルあるいはアルキルおよびアルコキシアルキル基から選んだ同じまたは異なる1個以上の置換基によって随意に置換されたフェニル基を表わし、これらのアルキルおよびアルコキシアルキル基はオキシおよびアミノ基によって随意に置換されている、

請求の範囲第6項記載の式(I)の化合物。

【請求項8】 $A---B$ は $-C-N(R_5)-$ を表わし、基 R_1 ; R'_1 ; Y ; R_2 ; R_{3a} ; R_{3b}

; X ; R_6 ; n ; R'_4 ; R''_4 はそれぞれ次の意義を有する：

H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; H ; 0 ; 1 ; H ; Phe (フェニル) ;

H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; H ; 0 ; 2 ; Me ; Me ;

H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; $-CH_2CH=C(Me)_2$; 0 ; 1 ; H ; Phe ;

H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; アミノヘキシルカルボニル ; 0 ; 1 ; H ; Phe ;

H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; アミノペンチルカルボニル ; 0 ; 1 ; H ; Phe ;

H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; インドリルメチルカルボニル ; 0 ; 1 ; H ; Phe ;

H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; アミノブチルカルボニル ; 0 ; 1 ; H ; Phe ;

H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; プロピルカルボニル ; 0 ; 1 ; H ; Phe ;

H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; シクロペンチルメチルカルボニル ; 0 ; 1 ; H ; Phe ;

H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; フェニルプロピルカルボニル ; 0 ; 1 ; H ; Phe ;

H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; フェニルエチルカルボニル ; 0 ; 1 ; H ; Phe ;

H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; 4-(L-アラノイルオキシメチル)ベンジルカルボニル ;
0 ; 1 ; H ; Phe ;

H ; - ; - ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; 4-アミノメチルフェニルカルボニル ; 0 ; 1 ; H ; Phe ;

H ; - ; - ; Phe ; H ; H ; $NH_2-CH_2-C(O)-NH-CH_2-C(O)-NH-CH_2-C(O)-$; 0 ; 2 ; Me ; M
e ;

H ; - ; - ; ネオペンチル ; H ; H ; アミノヘキシルカルボニル ; 0 ; 1 ; H ; Phe ;

H ; - ; - ; イソブチル ; H ; H ; アミノヘキシルカルボニル ; 0 ; 1 ; H ; Phe ;

H ; - ; - ; イソブチル ; H ; H ; H ; 0 ; 1 ; H ; Phe ;

$R'_1-NH-C(Y)-$; 2-NO₂-4-MeO-Phe ; S ; 2-Cl-Phe ; H ; H ; H ; 0 ; 4 ; H ; H ;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; -CH₂CH=C(Me)₂; 0; 1; H
; Phe;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; アミノヘキシルカルボニ
ル; 0; 1; H; Phe;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; プロピルカルボニル; 0;
1; H; Phe;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; シクロペンチルメチルカ
ルボニル; 0; 1; H; Phe;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; フェニルプロピルカルボ
ニル; 0; 1; H; Phe;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; フェニルエチルカルボニ
ル; 0; 1; H; Phe;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; アミノブチルカルボニル
; 0; 1; H; Phe;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; インドリルメチルカルボ
ニル; 0; 1; H; Phe;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; アミノペンチルカルボニ
ル; 0; 1; H; Phe;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; Phe; H; H; NH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-C(O)-NH
-CH₂-C(O); 0; 2; Me; Me;

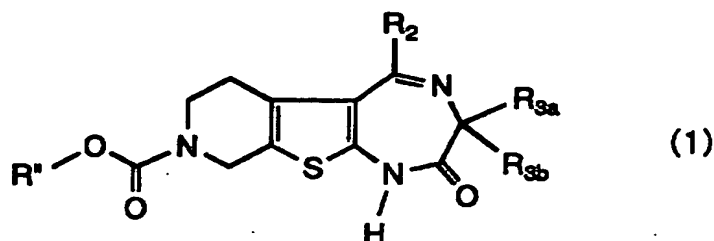
R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; Phe; H; H; アミノヘキシルカルボニル 0;
2; Me; Me;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; ネオペンチル; H; H; アミノヘキシルカル
ボニル; 0; 1; H; Phe;

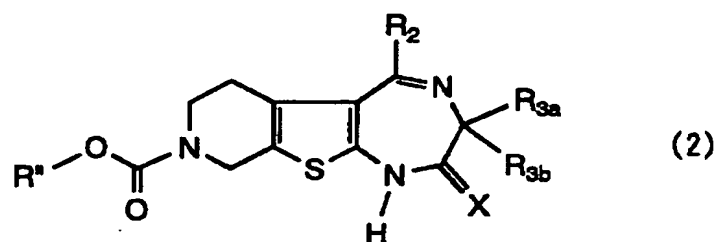
R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; イソブチル; H; H; アミノヘキシルカルボ
ニル; 0; 1; H; Phe;

請求の範囲第 1 項、第 2 項、第 6 項または第 7 項の何れかに記載の化合物。

【請求項 9】 次式 (1)

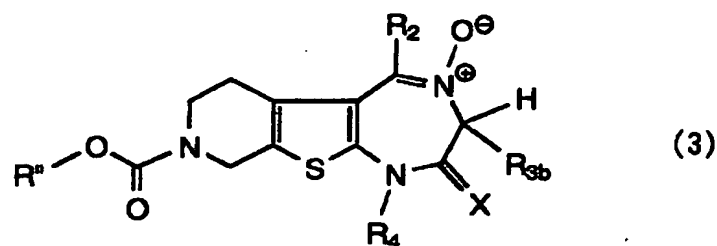


(式中 R_2 および R_{3a} は請求の範囲第1項に示した意義を有し、 R_{3b} は水素原子またはアルキル基を表わし、 R' は低級アルキルまたはアリアル低級アルキル基を表わす)の化合物を強塩基の存在下に化合物 R_4Z (但し R_4 は請求の範囲第1項に示した意義を有し、 Z は脱離性基を表わす)と反応させて次式(2)



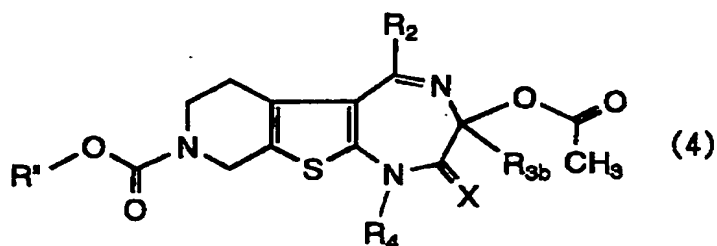
(式中 X は酸素原子を表わす)の化合物を生成し、かくして得られた化合物(2)をチオ化剤と反応させて X が硫黄原子を表わす化合物(2)を生成でき、最後に化合物(2)(但し X は酸素原子または硫黄原子を表わす)をカルバメートの脱保護反応にかけて所望の生成物(I)を得ることからなる、請求項第1項記載の一般式(I)(但し $A \cdots B$ は $C=N$ を表わし、 R_1 は水素原子を表わし、 R_{3a} は水素原子またはアルキル基を表わす)の化合物の製造方法。

【請求項10】 請求の範囲第9項記載の式(2)の化合物を不活性溶剤中で酸化して次式(3)

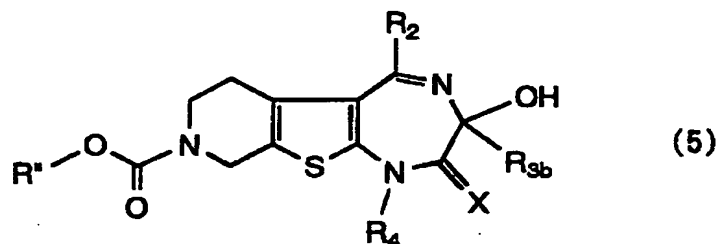


(式中 R_2 、 R_{3a} 、 R_4 および X は請求の範囲第1項に示した意義を有し、 R' は請求の範囲第9項に示した意義を有する)の化合物を生成し、式(3)の化合物を無水酢

酸で処理して次式 (4)

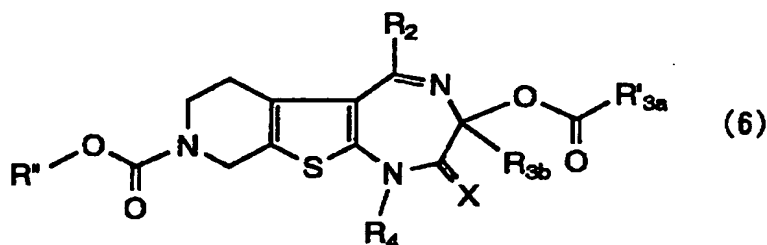


(式中 R_2 、 R_{3b} 、 R_4 、 R' および X は前記の意義を有する) の化合物を生成し、次いで化合物 (4) をケン化して次式 (5)



(式中 R_2 、 R_{3b} 、 R_4 、 R' および X は前記の意義を有する) の化合物を生成し、最後に化合物 (5) をカルバメートの脱保護反応にかけて式 (I) (但し R_1 は H を表わし、 R_{3b} はヒドロキシ基を表わす) の対応化合物を生成することからなる、請求の範囲第 1 項記載の一般式 (I) (但し $A---B$ は $-C=N-$ を表わし、 R_1 は水素原子を表わし、 R_{3b} はヒドロキシ基を表わす) の化合物の製造方法。

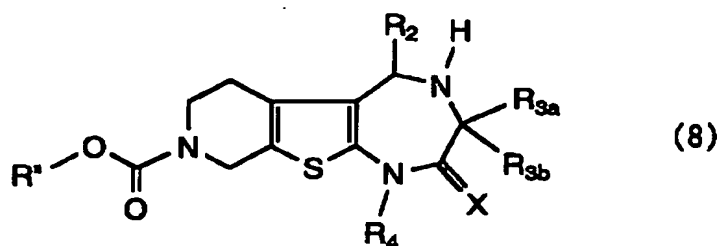
【請求項 11】 請求の範囲第 10 項に記載の式 (5) の化合物を次式： R'_3 、 $C(=O)OH$ (式中 R'_3 は請求の範囲第 1 項に示した意義を有する) の酸と反応させて次式 (6)



(式中 R_2 、 R'_3 、 R_{3b} 、 R_4 、 R' および X は後記の意義を有する) の化合物を生成し、最後に化合物 (6) をカルバメートの脱保護反応にかけて式 (I) (但し R_1 は H を

表わし、 R_{3a} は基 $-OC(O)-R'_{3a}$ を表わす)の対応化合物を生成することからなる、請求の範囲第1項記載の一般式(1)(但し $A---B$ は $-C=N-$ を表わし、 R_1 は水素原子を表わし、 R_{3a} は基 $-OC(O)-R'_{3a}$ を表わす)の化合物の製造方法。

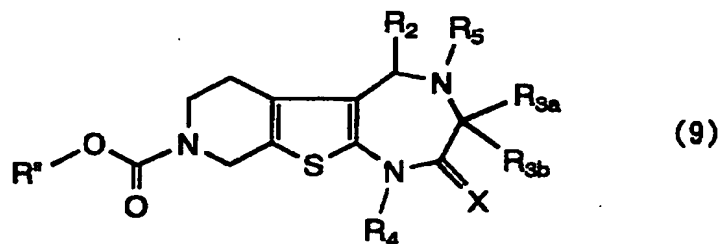
【請求項12】 請求の範囲第9項に記載の式(2)の化合物に酸性媒質中で温和な還元剤と反応させて次式(8)



(式中 R_2 、 R_{3a} 、 R_4 および X は請求の範囲第1項に示した意義を有し、 R_{3b} は後記の如くであり、 R' は請求の範囲第9項に示した意義を有する)の化合物を生成し、

最後に化合物(8)をカルバメートの脱保護反応にかけて一般式(1)(但し R_1 は水素原子を表わす)の所望生成物を得ることからなる、請求の範囲第1項記載の一般式(1)(但し $A---B$ は $-C-N(R_5)-$ を表わし、 R_1 および R_5 は水素原子を表わし、 R_{3a} は水素原子またはアルキル基を表わす)の化合物の製造方法。

【請求項13】 請求の範囲第12項に記載の式(8)の化合物を次式: $Z'-R_5$ (式中 R_5 は後記の意義を有し、 Z' は脱離性基である)の化合物と不活性溶剤中で無機強塩基の存在下に反応させて次式(9)



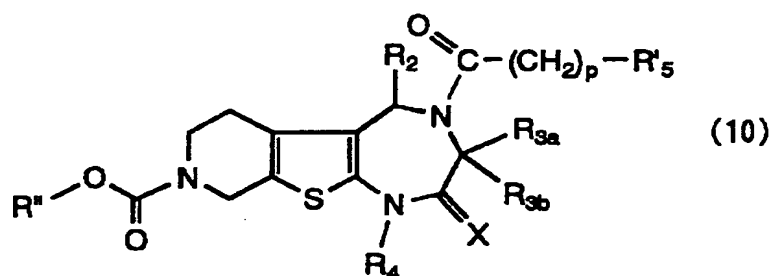
(式中 R_2 、 R_{3a} 、 R_4 および X は請求の範囲第1項に示した意義を有し、 R_{3b} および R_5 は後記の如くであり、 R' は請求の範囲第9項に示した意義を有する)の化合物を生成し、

最後に化合物(9)をカルバメートの脱保護反応にかけて一般式(1)(但し R_1

は水素原子を表わす)の所望生成物を得ることからなる、請求の範囲第1項記載の一般式(I)(但しA---Bは-C-N(R₅)-を表わし、R₁は水素原子を表わし、R_{3a}は水素原子またはアルキル基を表わし、R₅はアルケニル基を表わす)の化合物の製造方法。

【請求項14】 請求の範囲第12項記載の式(8)の化合物を次式：

R'₅-(CH₂)_p-C(O)OH(式中R'₅およびpは後記の如くである)の酸と反応させて対応の化合物(10)



(式中R₂、R_{3a}、R₄およびXは請求の範囲第1項に示した意義を有し、R_{3b}、R'₅およびpは後記の意義を有し、R''は請求の範囲第9項に示した意義を有する)を生成し、

次いで化合物(10)をカルバメートの脱保護反応にかけて所望の生成物(1)(但しR₁は水素原子を表わす)を得ることからなる、請求の範囲第1記載の一般式(I)(但しA---Bは-C-N(R₅)-を表わし、R₁は水素原子を表わし、R_{3a}は水素原子またはアルキル基を表わし、R₅は基-C(O)-(CH₂)_p-R'₅を表わす)の化合物の製造方法。

【請求項15】 一般式(I)(但しR₁は水素原子を表わす)の対応の化合物を次式(7)



(式中、R'₁およびYは後記の如くである)の化合物と反応させて一般式(1)の選択した化合物を形成することからなる、請求の範囲第1項に記載の一般式(I)(但しR₁は式R'₁-NH-C(Y)-の基を表わす)の化合物の製造方法。

【請求項16】 医薬として、請求の範囲第1項または第2項に記載の式(

1) の化合物並びに式 (I) の化合物の製薬上許容しうる無機酸または有機酸との付加塩。

【請求項 17】 医薬として、請求の範囲第 3 項～第 8 項の何れかに記載の式 (I) の化合物並びに式 (I) の化合物の製薬上許容しうる無機酸または有機酸との付加塩。

【請求項 18】 製薬上許容しうる担体と組合せて請求の範囲第 16 項または第 17 項に記載の医薬の少なくとも 1 種を有効成分として含有してなる製薬組成物。

【請求項 19】 ソマトスタチンレセプターの 1 種又はそれ以上を包含する疾病状態または疾患を処置するための治療用組成物を製造するための請求の範囲第 1 項～第 8 項の何れかに記載の式 (I) の化合物。

【請求項 20】 新規な工業生成物として、請求の範囲第 9 項に記載の式 (2) の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は新規なピリドチエノジアゼピン、それらの製造方法およびそれを含有する製薬組成物に関する。これらのジアゼピンは1種またはそれ以上のソマトスタチンレセプター (somatostatin receptor) を包含する疾病状態または疾患を処置するのに特に有用である。

【0002】

ソマトスタチン (SST) は成長ホルモンの分泌を抑制する因子として初めて単離された (Brazee P. らの科学 (Science) 1973, 179, 77~79 参照)。この物質はソマトスタチン14およびソマトスタチン28の2つの形で知られており、動物界およびヒトに広く分布している。このファミリーのペプチドはまた脳 (視床下部、感受性ニューロン、脳皮質) における神経伝達物質として (Reisine T. らの神経科学 (Neuroscience) 1995, 67, 777~790; Reisine らの内分泌学 (Endocrinology) 1995, 16; 427~442 参照) および内分泌器官 (膵臓、腸管、腎臓、唾液腺、甲状腺C細胞等) における神経伝達物質としても作用する。ソマトスタチンの生物活性は5種の最近クローン化したレセプターのファミリーに応じて直接左右される。

【0003】

ソマトスタチンと関連する疾病 (Moreau J. P. らの Life Sciences, 1987, 40, 419; Harris A. G. らの The European Journal of Medicine, 1993, 2, 97-105) のうちでは例えば次の疾病を挙げ得る; 巨端症、成長ホルモンを分泌しない下垂体腺腫、甲状腺スチムリンを分泌する下垂体腺腫、クッシング病、ゴナドトロピノーマおよびプロラクチノーマ、グルココルチコイドの異化副作用、内分泌作用なしの下垂体腺腫、インスリン依存性の糖尿病、糖尿病細膜症、糖尿病性腎症、甲状腺機能高進症、巨大症、カルチノイド症候群を含めての胃腸膵臓腫瘍、VIP腺腫、インスリノーマ (insulinoma)、膵島細胞腫 (nesidioblastoma)、高インスリン血症、グルカゴノーマ、ガストリノーマおよびゾリンジャーエリソン症候群、GRF腺腫並びに食道静脈瘤の急性出血、胃食道逆流、胃十二指腸逆流、膵臓炎、腸皮および膵臓ろう孔 (fistulae) また下痢、後天性免疫抑制症候群の難治性下痢、慢性の分泌性下痢、過敏性腸症候群を伴う下痢、ガストリン放出ペプチドに

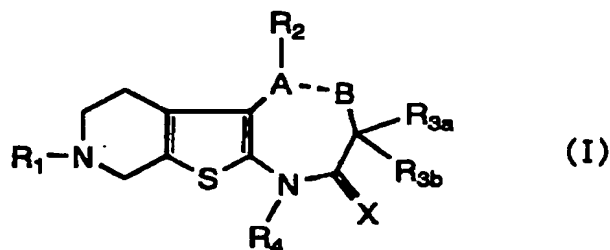
関連する病気、腸移植片での二次病変、門脈圧高進症並びに肝硬変患者における静脈瘤の出血、胃腸出血、胃十二指腸潰瘍の出血、クローン病、全身性硬化症、急速移動症候群、小腸症候群、低血圧症、強皮症および髄甲状腺ガン腫、細胞増殖高進に関連する疾病例えばガン腫および特に乳ガン、前立腺ガン、甲状腺ガン並びに膵臓ガンおよび結腸直腸ガン、線維症および特に腎臓の線維症、肝臓の線維症、肺の線維症、皮膚の線維症、また中枢神経系の線維症並びに鼻の線維症および化学療法によって誘発される線維症、および他の治療分野例えば下垂体腫瘍に伴う頭痛を含めての頭痛、疼痛、パニック発作、化学療法、創傷の癒痕形成、発育遅延から生じる腎不全、肥満症、および肥満症に関連する発育遅延、子宮の発育遅延、骨格の形成異常、ヌーナン症候群、睡眠時無呼吸症候群、グレーブス病、卵巣の多のう胞病、膵臓偽のう胞および腹水、白血病、髄膜腫、ガン性悪液質、Hピロリの抑制、乾癬、骨粗鬆症並びにアルツハイマー病。

【 0 0 0 4 】

これらのジアゼピンはソマトスタチン レセプターに対して親和性および選択性を有する。天然ソマトスタチンおよびそのペプチド同族体の臨床用途は制限されることが多い。實際上、経口方式による不十分は生体利用性および低い選択性が主な原因となることが多い(Robinson C.のDrugs of the Future, 1994, 19, 992; Reubi J.C.らのTIPS, 1995, 16, 110参照)。ジアゼピンの非ペプチド構造により、ソマトスタチンの作用薬および拮抗薬である本発明の化合物は、天然のホルモンおよびそのペプチド同族体よりも代謝分野に対して余り過敏性でなくしかもかくして優れた作用期間を有する。これらの化合物は、1種以上のソマトスタチン レセプターを包含する前記した疾病状態または疾患を処置するのに有利に用い得る。

【 0 0 0 5 】

それ故本発明の要旨はラセミ形または鏡像体形または偏左右異性体形またはこれらの混合物の形での一般式 (I)



[式中、 R_1 は水素原子または式 R'_1 -NH-C(Y)-の基を表わし；

R'_1 はアリールまたはヘテロアリール基を表わし、該アリールおよびヘテロアリール基は随意に置換されており；

R_2 は低級アルキル、トリフルオロメチル基または随意に置換されたフェニル基を表わし；

XおよびYは個々にOまたはSを表わし；

R_{3a} は水素原子、低級アルキル、ヒドロキシ基または式-OC(O) R'_3 の基を表わし；

R'_3 は1～10個の炭素原子を含有する随意に置換されたアルキル基を表わし；

R_{3b} は水素原子または低級アルキル基を表わし；

R_4 は式- $C(CH_2)_n$ -CHR' R''_4 の基を表わし；

nは0、1、2、3、4、5または6の数値を表わし；

R'_4 および R''_4 は個々に水素原子、低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール低級アルキル、アリールカルボニルまたはアダマンチル基を表わし、これらの基は随意に置換されており；

A---Bは-C=N-または-C-N(R_5)-を表わし；

R_5 は水素原子、低級アルキル、低級アルケニル基または式-C(O)-(CH₂)_p- R'_5 の基を表わし；

R'_5 は水素原子、アミノ、低級アルキル基アミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ニトロまたはシアノで随意に置換したグアニジル、随意に置換したアリール、ヘテロアリール基または式-NH-C(O)-(CH₂)₄-NH-C(O)-(CH₂)₄-NH₂の基を表わし；

pは0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10の数値を表わし；

c および d は個々に 0、1、2 または 3 の数値を表わす] の化合物またはこれの塩を提供する。

【 0 0 0 6 】

本発明の特定の要旨は前記の一般式 (I) の化合物 [但し R'_1 によって表わされるアリール基またはヘテロアリール基の同じまたは異なる置換基は、次の基：低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルスルホニル、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アリール、アリールオキシ、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基から選択され；

R_2 によって表わされるフェニル基の同じまたは異なる置換基は、ヒドロキシ、ハロ、低級アルキルまたは低級アルコキシ基から選択され；

$R'_{1,2}$ によって表わされるアルキル基の同じまたは異なる置換基は次の基：シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；アリール；ヘテロアリール；ニトロまたはシアノにより随意に置換したグアニジル；式 $NR''_{1,2}, R'''_{1,2}$ 、(但し $R''_{1,2}$ および $R'''_{1,2}$ は個々に水素原子、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、ヘテロアリール低級アルキル、アルキルカルボニルまたはアルコキシカルボニル基を表わす) の基から選ばれ；

R'_1 および R'_2 によって個々に表わされるアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールカルボニルまたはアダマンチル基の同じまたは異なる置換基はヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、低級アルキルまたは低級アルコキシ基から選ばれ；

R'_3 によって表わされるアリール基の同じまたは異なる置換基は次の基：アルキルまたはアルコキシアルキル基から選ばれ、これらのアルキルまたはアルコキシアルキル基はオキシおよびアミノによって随意に置換されている] である。

【 0 0 0 7 】

前記の定義においてハロなる用語はフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード基を表わし好ましくはクロロ、フルオロまたはブロモである。低級アルキルなる用語は 1 ～ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基を表わすのが好ま

しく、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチル基の如き1～4個の炭素原子のアルキル基を表わすが、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルまたはイソヘキシル基を表わすこともできる。

【 0 0 0 8 】

低級アルコキシ基は例えばメトキシ、エトキシ、プロピルオキシまたはイソプロピルオキシ基の如き前記したアルキル基に対応し得るが、直鎖、sec-またはtert-ブトキシ基でも良い。低級アルキルチオなる用語は例えばメチルチオ、エチルチオの如きアルキル基が前述の如くであるアルキルチオ基を表わすのが好ましい。低級アルケニルなる用語は例えばビニル、アリル、ブテニルの如き1～6個の炭素原子のアルケニル基を表わすのが好ましい。アルコキシアルキルなる用語は、アルコキシおよびアルキル基が前述の如くであるアルコキシアルキル基を表わすのが好ましい。

【 0 0 0 9 】

用語シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル環を表わすのが好ましい。用語ヘテロシクロアルキルは2～7個の炭素原子と少なくとも1個の異種原子とを含有する飽和シクロアルキル基を表わす。ヘテロシクロアルキル基は幾つかの同じまたは異なる異原子を含有できる。異原子は酸素、硫黄または窒素から選ぶのが好ましい。ヘテロシクロアルキル基の例として次の基を挙げ得る：ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、イソチアゾリジン、チアゾリジン、イソキサゾリジン、オキサゾリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリン環。

【 0 0 1 0 】

用語アリールは例えばフェニルまたはナフチル基の如き環または縮合環によって構成される芳香族基を表わす。用語アリールオキシは例えばフェノキシ基の如きアリール基が前述の如くであるアリールオキシ基を表わす。用語ヘテロアリールは、硫黄、窒素または酸素から選んだ1個以上の同一または異なる異原子を含有する少なくとも1個の環を有する、環または縮合環によって構成される芳香族基を表わす。ヘテロアリール基の例として次の基を挙げ得る：チエニル、フリル

、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピリジル、ピラジール、ピリミジル、ベンゾチエニル、ベンゾフリルおよびインドリル基。

【 0 0 1 1 】

アリール低級アルキル基は、例えばベンジル、フェネチルまたはナフチルメチル基の如きそれぞれアリール基および低級アルキル基が前述の如くであるアリール低級アルキル基を表わす。ヘテロアリール低級アルキル基は例えばインドリルメチル、チエニルメチル、フリルメチルの如きそれぞれヘテロアリール基および低級アルキル基が前述の如くであるヘテロアリール低級アルキル基を表わす。用語シクロアルキル低級アルキルはそれぞれシクロアルキル基および低級アルキル基が前述の如くであるシクロアルキル低級アルキル基を表わす。

【 0 0 1 2 】

用語アルキルスルホニルはアルキル基が前述の如くであるアルキルスルホニル基を表わすのが好ましい。同様に用語アリールカルボニル、アルコキシカルボニルおよびアルキルカルボニル基は、アリール、アルコキシおよびアルキル基が前述の如くである基を表わすのが好ましい。用語低級アルキルアミノおよびジ（低級アルキル）アミノは例えばメチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノまたは（メチル）（エチル）アミノの如きアルキル基が前述の如くである基を表わすのが好ましい。

【 0 0 1 3 】

可変基の定義により、前記の如き式（I）の化合物は1個以上の非対称炭素有し得る。本発明は、ラセミ形、鏡像体形または偏左右異性体形またはこれらの混合物の形で見出される前記式（I）の化合物に関する。

【 0 0 1 4 】

本発明の特定の要旨は前記の如き式（I）の化合物〔但しR'₁は、次の基：低級アルコキシ、トリフルオロメチルまたはニトロ基から選んだ同じまたは異なる1個以上の置換基によって随意に置換されたアリール基を表わし；

R₂は低級アルキル基を表わすかあるいはハロまたは低級アルキル基から選んだ同じまたは異なる1個以上の置換基によって随意に置換されたフェニル基を表わ

し；

R_{3a} は水素原子、ヒドロキシまたは式 $-OC(O)R'_{3a}$ の基を表わし；

R'_{3a} は、式 $NR''_{3a}R'''_{3a}$ （式中 R''_{3a} および R'''_{3a} は個々に水素原子、低級アルキルまたはアルコキシカルボニル基を表わす）の同じまたは異なる1個以上の置換基によって随意に置換された炭素原子数1～6個の直鎖または分枝鎖アルキル基を表わし；

R_{3b} は水素原子を表わし；

R'_4 および R''_4 は個々に水素原子、低級アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールカルボニルまたはアダマンチル基を表わし；

A---Bは $-C=N-$ を表わす〕であり、しかも好ましい要領では〔 R'_1 は、次の基：低級アルコキシ、トリフルオロメチルまたはニトロ基から選んだ同じまたは異なる1個以上の置換基によって随意に置換されたフェニル基を表わし；

R_2 は低級アルキル基を表わすかまたはメチル、クロロまたはフルオロから選んだ同じまたは異なる1個以上の置換基によって随意に置換されたフェニル基を表わし；

R_{3a} は1個以上のアミノ基によって随意に置換された炭素原子数1～6個の直鎖または分枝鎖アルキル基を表わし；

R'_4 および R''_4 は個々に水素原子、低級アルキル、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、フェニルカルボニルまたはアダマンチル基を表わす〕である。

【 0 0 1 5 】

更に詳しく言えば本発明の要旨はA---Bが $-C=N-$ を表わし以下の例に記載した化合物であり、特に基 R_1 ； R'_1 ；Y； R_2 ； R_{3a} ； R_{3b} ；X；n； R'_4 ； R''_4 がそれぞれ次の意義を有する化合物である；

H；-；-；2-Cl-Phe；H；H；0；1；H；Phe（フェニル）；

H；-；-；2-Cl-Phe；H；H；S；1；H；Phe；

H；-；-；2-Cl-Phe；H；H；0；2；H；Phe；

H；-；-；2-Cl-Phe；H；H；0；0；H；フェニルカルボニル；

H；-；-；2-Cl-Phe；H；H；0；0；H；Phe；

H；-；-；2-Cl-Phe；H；H；0；0；H；シクロヘキシル；

H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 4; H; H;
 H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 2; Phe; Phe;
 H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 2; Me; Me;
 H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 0; H; アダマンチル;
 H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 1; H; ピリジル;
 H; -; -; Phe; H; H; 0; 1; H; Phe;
 H; -; -; 4-Cl-Phe; H; H; 0; 1; H; Phe;
 H; -; -; 2-F-Phe; H; H; 0; 1; H; Phe;
 H; -; -; 4-F-Phe; H; H; 0; 1; H; Phe;
 H; -; -; 2-Me-Phe-; H; H; 0; 1; H; Phe;
 H; -; -; t-ブチル; H; H; 0; 1H; Phe;
 H; -; -; 2-Cl-Phe; OH; H; 0; 1; H; Phe;
 H; -; -; 2-Cl-Phe; OC(O)-(CH₂)₆NH₂; H; 0; 1; Phe;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 1; H; Phe;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 2; H; Phe;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; S; 1; H; Phe;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 0; H; フェニルカル
 ボニル;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 0; H; Phe;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 4; H; H;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 0; H; シクロヘキシ
 ル;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 2; Phe; Phe;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 2; Me; Me;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 0; H; アダマンチル;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 1; H; ピリジル;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; Phe; H; H; 0; 1; H; Phe;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 4-Cl-Phe; H; H; 0; 1; H; Phe;
 R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-F-Phe; H; H; 0; 1; H; Phe;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 4-F-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-F₃C-Phe-; O; 4-F-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Me-Phe; H; H; O; 1; H; Phe;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; t-ブチル; H; H; O; 1; H; Phe;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; OH; H; O; 1; H; Phe;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; -OC(O)-(CH₂)₆NH₂; H; O; 1; H; Phe;

本発明のより特定の要旨は前記の如き式 (1) の化合物〔但し R'_1 は、次の基：低級アルコキシまたはニトロから選んだ同じまたは異なる 1 個以上の置換基によって随意に置換されたアリール基を表わし；

R_2 は 1 個以上の同じまたは異なるハロ基によって随意に置換されたフェニル基を表わし；

R_3 および R_4 は水素原子を表わし；

R'_4 および R''_4 は個々に水素原子、低級アルキルまたはアリール基を表わし；

A---B は -C-N(R_5)- を表わし；

R_5 は水素原子、低級アルケニル基または式 -C(O)-(CH₂)₆- R'_5 の基を表わす〕であり、しかも好ましい要領では R'_1 は、次の基：低級アルコキシまたはニトロから選んだ同じまたは異なる 1 個以上の置換基によって随意に置換されたフェニル基を表わし；

R_2 は低級アルキル基を表わすかまたはクロロ基によって随意置換されたフェニル基を表わし；

R'_4 および R''_4 は個々に水素原子、低級アルキルまたはフェニル基を表わし；

R_5 は水素原子、ペンテニルまたは式 -C(O)- R'_5 の基を表わし；

R'_5 は水素原子、アミノ、シクロペンチル、式 -NH-C(O)-CH₂-NH-C(O)-CH₂-NH₂ のインドリルあるいはアルキルおよびアルコシアルキル基から選んだ同じまたは異なる 1 個以上の置換基によって随意に置換されたフェニル基を表わし、これらのアルキルおよびアルコシアルキル基はオキシおよびアミノ基によって随意に置換されている。

更に詳しく言えば、本発明の要旨は、A---Bが-C-N(R₅)-を表わし、以下の例で記載した化合物であり、特に基R₁; R'₁; Y; R₂; R_{3a}; R_{3b}; X; R₅; n; R'₄; R''₄がそれぞれ次の意義を有する化合物である：

H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; H; 0; 1; H; Phe;
H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; H; 0; 2; Me; Me;
H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; -CH₂CH=C(Me)₂; 0; 1; H; Phe;
H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; アミノヘキシルカルボニル; 0; 1; H; Phe;
H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; アミノペンチルカルボニル; 0; 1; H; Phe;
H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; インドリルメチルカルボニル; 0; 1; H; Phe;
H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; アミノブチルカルボニル; 0; 1; H; Phe;
H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; プロピルカルボニル; 0; 1; H; Phe;
H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; シクロペンチルメチルカルボニル; 0; 1; H; Phe;
H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; フェニル-プロピルカルボニル; 0; 1; H; Phe;
H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; フェニルエチルカルボニル; 0; 1; H; Phe;
H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; 4-(L-アラノイルオキシメチル)ベンジルカルボニル;
0; 1; H; Phe;
H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; 4-アミノメチルフェニルカルボニル; 0; 1; H; Phe;
H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; NH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-C(O)-NH-CH₂-C(O)-; 0; 2; Me
; Me;
H; -; -; ネオペンチル; H; H; アミノヘキシルカルボニル; 0; 1; H; Phe;
H; -; -; イソブチル; H; H; アミノヘキシルカルボニル; 0; 1; H; Phe;
H; -; -; イソブチル; H; H; H; 0; 1; H; Phe;
R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; H; 0; 4; H; H;
R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; -CH₂CH=C(Me)₂; 0; 1; H
; Phe;
R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; アミノヘキシルカルボニ
ル; 0; 1; H; Phe;
R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; プロピルカルボニル; 0;
1; H; Phe;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; シクロペンチルカルボニ
ル; 0; 1; H; Phe;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; フェニル-プロピルカル
ボニル; 0; 1; H; Phe;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; フェニルエチルカルボニ
ル; 0; 1; H; Phe;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; アミノブチルカルボニル
; 0; 1; H; Phe;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; インドリルメチルカルボ
ニル; 0; 1; H; Phe;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; アミノペンチルカルボニ
ル; 0; 1; H; Phe;

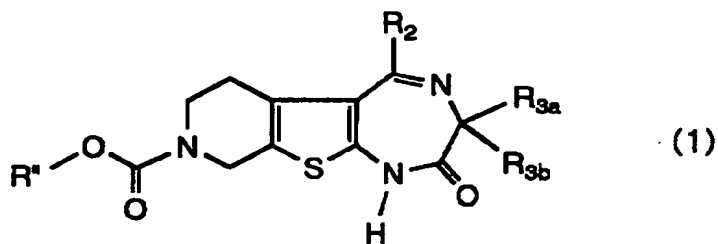
R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; Phe; H; H; NH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-C(O)-NH
-CH₂-C(O)-; ; 0; 2; Me; Me;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; Phe; H; H; アミノヘキシルカルボニル; 0
; 2; Me; Me;

R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; ネオペンチル; H; H; アミノヘキシルカル
ボニル; 0; 1; H; Phe;

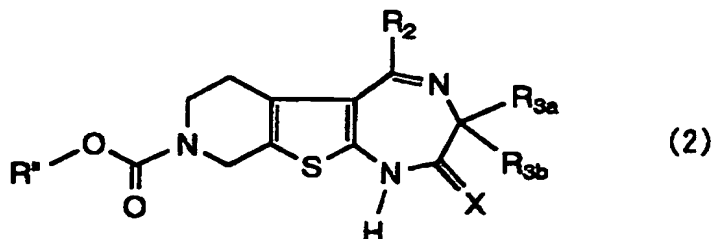
R'_1 -NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; イソブチル; H; H; アミノヘキシルカルボ
ニル; 0; 1; H; Phe;

本発明の式 (1) の化合物〔但しA---BはC=Nを表わし、R₁は水素原子を表わし
、R_{3a}は水素原子またはアルキル基を表わす〕は次式 (1)



(式中R₂、R_{3a}、R_{3b}は前記の意義を有し、R'は低級アルキルまたはアリアル低級
アルキル基を表わす) の化合物を強塩基の存在下に化合物R₄Z (但しR₄は前記の

意義を有し、Zは脱離性基である）と反応させて次式（2）



（式中Xは酸素原子を表わす）の化合物を生成し、かくして得られた化合物（2）をチオ化剤（thiation reagent）と反応させてXが硫黄原子を表わす化合物（2）を生成でき、最後に化合物（2）（但しXは酸素または硫黄原子を表わす）をカルバメートの脱保護反応にかけて所望の生成物（1）を得ることにより得られる。

【 0 0 1 7 】

Xが酸素原子を表わす化合物（2）の製造中は、式（1）の混合物は20℃付近の温度で例えばテトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミドの如き不活性溶剤中で例えば水素化ナトリウムの如き強塩基を作用させる。次いで化合物を20℃付近の温度で反応媒質に添加し、次いで反応媒質を約80℃に添加する。化合物R、Zの脱離性基Zは例えばメシレート、トシレートまたはハロゲン原子（好ましくは塩素または臭素原子）であり得る。Xが酸素原子を表わす化合物（2）から開始してXが硫黄原子を表わす化合物（2）を製造することはピリジンの如き溶剤中で五硫化燐の如きチオ化剤を用いて約80℃の温度で実施できる。

【 0 0 1 8 】

残りの分子には影響しないカルバメートの脱保護は既知の脱保護方法により実施できる（T.W.Greeneらの有機合成中の保護基（Protective Groups in Organic Synthesis），Wiley-Interscience，1991参照）。即ち、R'が直鎖アルキル基（例えばエチル）またはアリールアルキル基（例えばベンジル）を表わす場合には、カルバメートの脱保護は例えば臭化水素酸（酢酸中の33%）中の如き強酸性媒質中で周囲温度で反応媒質を攪拌することにより実施できる。R'がより立体障害のあるアルキル基（例えばt-ブチル）を表わす場合には、脱保護反応は20℃付近の温度でジクロロメタンの如き不活性溶剤中でトリフルオロ酢酸中で実施できる。

【 0 0 1 9 】

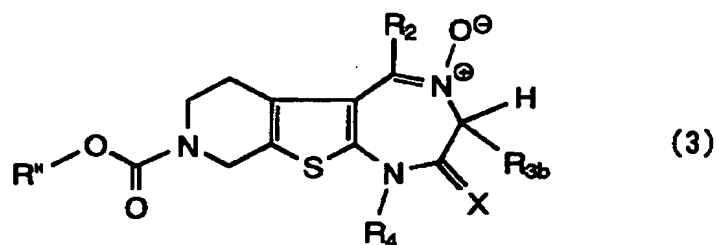
式(1)の生成物は、仏国特許FR2645153号に記載した方法によりまたは同様な方法により調製できる。

【 0 0 2 0 】

式R₄Zの或る生成物は一般に市販されて入手でき(例えばアクロス社またはアルドリッヒ社から);別の生成物は、トリエチルアミンの存在下に例えばトシルクロライドの作用によりまたはトリフェニルホスフィンおよび四臭化炭素の作用によりジクロロメタンの如き不活性溶剤中で式R₄-OHのアルコールから調製できる。

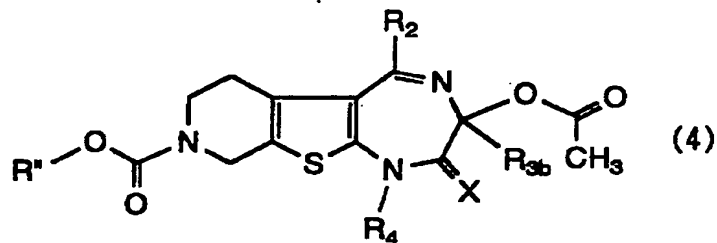
【 0 0 2 1 】

A---BがC=Nを表わし、R₁が水素原子を表わし、R_{3a}がヒドロキシ基を表わす本発明の式(1)の化合物は、前記の式(2)の化合物を不活性溶剤中で酸化して次式(3)



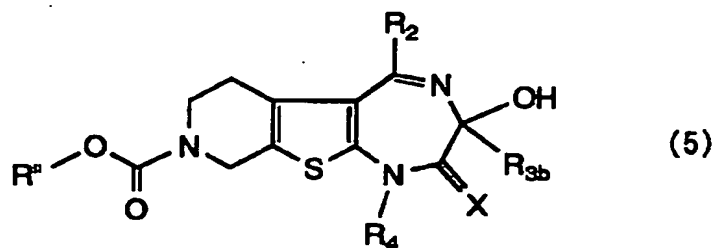
(式中R₂、R_{3a}、R₄、R'およびXは前記の意義を有する)の化合物を生成し、

式(3)の化合物を無水酢酸で処理して次式(4)



(式中R₂、R_{3a}、R₄、R'およびXは前記の意義を有する)の化合物を生成し、

次いで化合物(4)をケン化して次式(5)



(式中 R_2 、 R_{3b} 、 R_4 、 R'' および X は前記の意義を有する)の化合物を生成し、

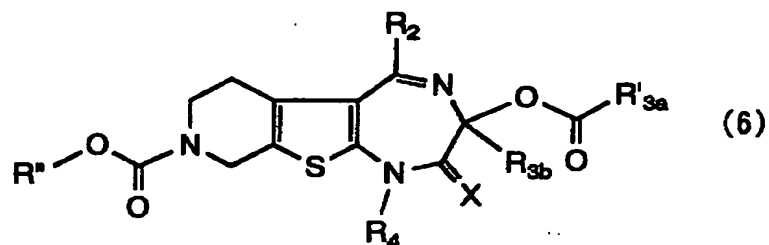
最後に化合物(5)をカルバメートの脱保護反応にかけて式(I)(但し R_1 はHを表わし、 R_{3a} はヒドロキシ基を表わす)の対応の化合物を生成することにより得られる。

【 0 0 2 2 】

ジアゼピンのイミンの段階で化合物(2)の酸化は、ジクロロメタンまたは1,2-ジクロロエタンの如き不活性溶剤中で20℃付近の温度で例えばメタクロロパーオキシ安息香酸の如き有機酸化剤の作用により実施できる。無水酢酸と化合物(3)との反応は、70℃付近の温度で実施できるポロノウスキー型(Polonowski type)転位(Gilman N.W.らのJ. Am. Chem. Sec. 1990, 112, 3969~3978参照)である。化合物(4)のケン化反応は、20℃付近の温度で低級脂肪族アルコール(例えばメタノール、エタノール)中で例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化リチウムの如き無機塩基の作用によって行い得る。

【 0 0 2 3 】

A---Bが $C=N$ を表わし、 R_1 が水素原子を表わし、 R_{3a} が基 $-OC(O)-R'_{3a}$ を表わす本発明の式(I)の化合物は、前記の式(5)の化合物を次式 $R'_{3a}.C(O)OH$ (式中 R'_{3a} は前記の意義を有する)の酸と反応させて次式(6)



(式中 R_2 、 R'_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 R'' および X は前記の意義を有する)の化合物を生成し

最後に化合物 (6) をカルバメートの脱保護反応にかけて R_1 が H を表わし、 R_3 が基 $-OC(O)-R'_3$ を表わす式 (1) の対応の化合物を生成することにより得られる。

【 0 0 2 4 】

化合物 (5) を化合物 (6) に転化するには、当業者に既知のエステル化反応の条件と同様な条件下で実施でき、即ちジクロロメタンまたは 1,2-ジクロロエタンの如き不活性溶剤中で 20℃ 付近の温度で実施できる。

【 0 0 2 5 】

A---B が $C=N$ を表わし、 R_1 が式 $R'_1-NH-C(Y)-$ の基を表わす本発明の式 (1) の化合物は、 R_1 が水素原子を表わす式 (1) の対応の化合物を次式 (7)



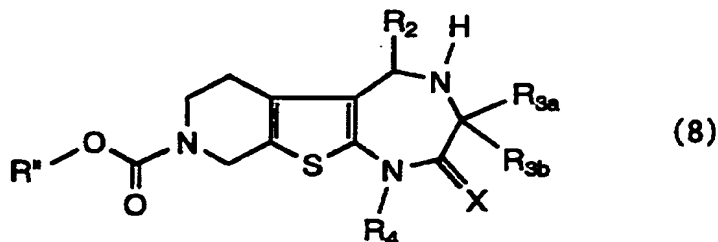
(式中、 R'_1 および Y は前記の意義を有する) の化合物と反応させて式 (1) の選択した化合物を生成することからなる方法により製造し得る。

【 0 0 2 6 】

R_1 が式 $R'_1-NH-C(Y)-$ の基を表わす式 (1) の化合物の製造中に、式 (7) の化合物を R_1 が水素原子を表わす式 (1) の化合物に添加することはジクロロメタンまたは 1,2-ジクロロエタンの如き塩素化溶剤中で 20℃ 付近の温度で容易に行われる。式 (7) の生成物は主に市販されて入手し得るかまたは当業者に既知の方法により対応のアミンを(チオ)ホスゲンと反応させることにより調製し得る。

【 0 0 2 7 】

A---B が $-C-N(R_5)-$ を表わし、 R_1 および R_5 が水素原子を表わし、 R_3 が水素原子またはアルキル基を表わす本発明の式 (1) の化合物は前記の式 (2) の化合物に酸性媒質中で混和を還元剤を作用させて次式 (8)



(式中 R_2 、 R_3 、 R_3 、 R_4 、X および R' は前記の意義を有する) の化合物を生成し、

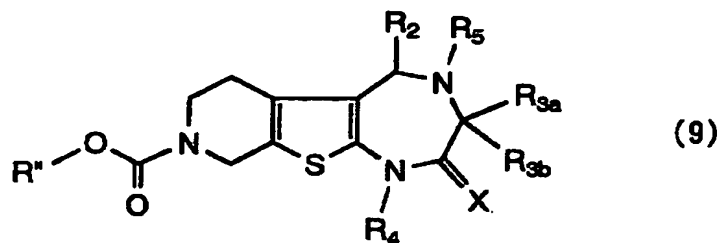
次いで化合物(8)をカルバメートの脱保護反応にかけて R_1 が水素原子を表わす所望生成物(I)を生成することにより得られる。

【 0 0 2 8 】

化合物(2)を化合物(8)に還元する間は、20℃付近の温度で低級アルコール溶剤(例えばメタノール、エタノール)の如き溶剤中でシアノホウ水素化ナトリウムの如き温和な還元剤を用い得る。

【 0 0 2 9 】

A---BがC-NR₅を表わし、 R_1 が水素原子を表わし、 R_{3a} が水素原子またはアルキル基を表わし、 R_5 がアルケニル基を表わす、本発明の式(I)の化合物は、前記の式(8)の化合物を次式Z'-R₅(式中 R_5 は前記の意義を有し、Z'は脱離性基を表わす)の化合物と不活性溶剤中で無機強塩基の存在下に反応させて次式(9)



(式中 R_2 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、X、R'および R_5 は前記の意義を有する)の化合物を生成し、

次いで該化合物(9)をカルバメートの脱保護反応にかけて R_1 が水素原子を表わす所望生成物(I)を生成することにより得られる。

【 0 0 3 0 】

化合物(8)から開始して化合物(9)を製造することは、60℃付近の温度でテトラヒドロフランの如き溶剤中で水素化ナトリウムの作用により実施できる。化合物Z'-R₅の脱離性基Z'はメシレート、トシレートまたはハロゲン原子であり得る。

【 0 0 3 1 】

A---Bが-C-N(R₁)-を表わし、 R_1 が水素原子を表わし、 R_{3a} が水素原子またはアルキル基を表わし、 R_5 が基-C(O)-(CH₂)_n-R'を表わす本発明の式(I)の化合物は、前記式(8)の化合物を式；

次式(10)



次いで該化合物(10)をカルバメートの脱保護反応にかけてR₁が水素原子を表わす所望生成物(I)を生成することにより得られる。

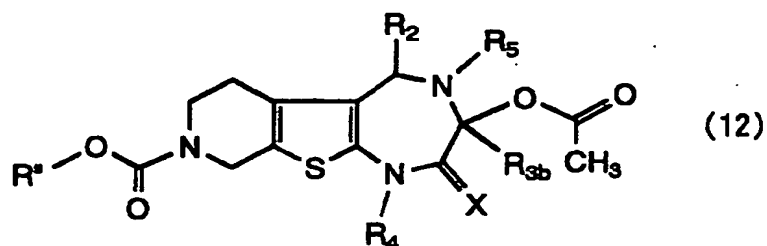
化合物 R'、 $-(CH_2)_6-C(=O)OH$ と化合物 (8) との反応はペプチドカップリング反応と同様な条件下で実施できる。ジクロロメタンまたは 1,2-ジクロロエタンの如き不活性溶剤中で 20℃ 付近の温度で実施できる。

A---Bが-C-N(R₅)-を表わし、R₁が水素原子を表わし、R₃がヒドロキシ基を表わす本発明の式(I)の化合物は、式(4)の化合物を還元して次式(11)



(式中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X および R^* は前記の意義を有する) の化合物を生成し、
該化合物 (11) をケン化反応次いでカルバメートの脱保護反応にかけて R_1 および R_2 が水素原子を表わす所望生成物 (I) を生成するかあるいは

該化合物(11)を次式ハロ-R₅(式中R₅はアルケニル基である)の化合物または次式R'₅-(CH₂)_p-C(O)OH(式中R'₅およびpは前記の如くである)の酸で処理して次式(12)

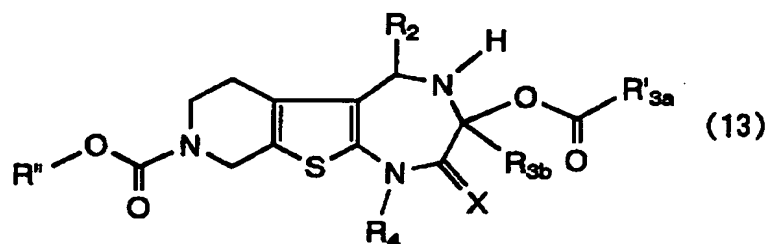


(式中R₂、R_{3a}、R₄、XおよびR''は前記の意義を有し、R₅はそれぞれアルケニル基またはR'₅-(CH₂)_p-C(O)-を表わす)の化合物を生成し、

最後に該化合物(12)をケン化反応次いでカルバメートの脱保護反応にかけてR₁が水素原子を表わし、R₅がアルケニル基またはR'₅-(CH₂)_p-C(O)-を表わす所望生成物(I)を生成することにより得られる。

【 0 0 3 4 】

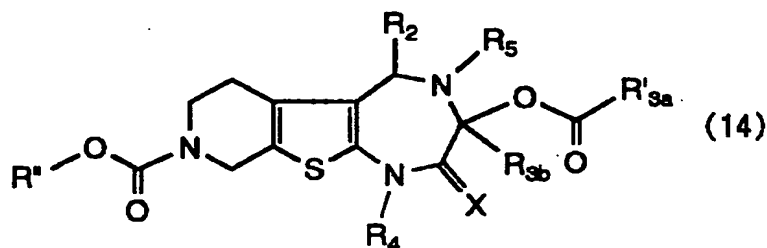
A---Bが-C-N(R₅)-を表わし、R₁が水素原子を表わし、R_{3a}が基-OC(O)-R'₅を表わす本発明の式(I)の化合物は式(6)の化合物を還元して次式(13)



(式中R₂、R'₅、R_{3a}、R₄、XおよびR''は前記の意義を有する)の化合物を生成し、

該化合物(13)をカルバメートの脱保護反応にかけてR₁およびR₅が水素原子を表わす所望生成物(I)を生成するか;あるいは

該化合物(13)を化合物ハロ-R₅(但しR₅はアルケニル基を表わす)または次式R'₅-(CH₂)_p-C(O)OH(但しR'₅およびpは前記の意義を有する)の酸で処理して次式(14)



(式中 R_2 、 R'_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 、 X および R'' は前記の意義を有し、 R_5 はそれぞれアルケニル基または $R'_{3a}-(CH_2)_n-C(=O)-$ を表わす) の化合物を生成し、

最後に該化合物 (14) をカルバメートの脱保護反応にかけて R_1 が水素原子を表わし、 R_5 がそれぞれアルケニル基または基 $R'_{3a}-(CH_2)_n-C(=O)-$ を表わす所望生成物 (I) を生成することにより得られる。

【 0 0 3 5 】

ジアゼピン (11) および (13) の窒素原子に基 R_5 (H とは異なる) を付加する条件は、化合物 (9) および (10) を製造する反応条件と同一である。カルバメート (5)、(6)、(8)、(9)、(10)、(13) および (14) の脱保護反応は前述の如くであり; 基 R'' は分子中に存在する別の機能によりしかもカルバメート基 $R''OC(=O)N-$ の選択的脱保護を得る目的で選択される。

【 0 0 3 6 】

$A---B$ が $-C-N(R_5)-$ を表わし、 R_1 が式 $R'_{3a}-NH-C(Y)-$ の基を表わす本発明の式 (I) の化合物は、式 (7) $R'_{3a}-N=C=Y$

(式中 R'_{3a} および Y は前記の意義を有する) の化合物を式 (I) の対応の化合物 (但し R_1 は水素原子を表わす) に作用させて式 (I) の選択した化合物を生成することにより製造できる。

【 0 0 3 7 】

式 (2) の化合物は新規である。本発明の要旨はまた新規な工業生成物として、特に本発明の式 (I) の化合物の製造に意図した新規工業生成物として式 (2) の化合物である。

【 0 0 3 8 】

本発明の化合物 (I) は有用な薬理特性を有する。即ち本発明の化合物 (I) は

ソマトスタチン レセプターの1種以上に対して高い親和性を有することが見出された。該化合物は選択的なまたは非選択的な要領でソマトスタチンの非ペプチド作用薬または拮抗薬として用い得る。

【 0 0 3 9 】

それ故本発明の化合物は種々の治療用途に用い得る。該化合物はソマトスタチン レセプターの1種以上を包含する前述した如き疾病状態または疾患を処置するのに有利に用い得る。

【 0 0 4 0 】

本発明の化合物の薬理特性の例示は以下の実験部分で見出されるであろう。

【 0 0 4 1 】

本発明の要旨はまた医薬として前述の式 (I) の生成物並びに式 (I) の生成物の製薬上許容しうる無機酸または有機酸との付加塩であり並びに製薬上許容しうる支持体と組合せて有効成分として前述の医薬の少なくとも1種を含有する製薬組成物である。

【 0 0 4 2 】

製薬組成物は固体形であることができ、例えば粉末、顆粒、錠剤、ゼラチンカプセルまたは座薬であり得る。適当な固体支持体は例えばリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、デキストリン、澱粉、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドンおよびワックスであり得る。

【 0 0 4 3 】

本発明の化合物を含有する製薬組成物は例えば溶液、乳液、懸濁液またはシロップの如き、液体形でも提示できる。適当な液体支持体は例えば水、有機溶剤例えばグリセロールまたはグリコール、同様にこれらに加えた製薬上許容できる油またはグリースと共に水に入れた種々の割合でのこれらの混合物であり得る。無菌の液体組成物は筋肉内、腹腔内または皮下注射に用いることができしかも無菌の組成物は静脈内に投与し得る。

【 0 0 4 4 】

本明細書で用いた全ての技術的および科学的用語は当業者に既知の意味を有す

る。同様に、全ての特許（または特許出願）並びに他の参考文献は参考のため組入れてある。

【 0 0 4 5 】

次の実施例を提示して前記手法を例示するが、何れの場合でも本発明の範囲を限定すると考えるべきでない。

【 0 0 4 6 】

実験部分；

実施例 1

5-(2-クロロフェニル)-1,3,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1-(2-フェニルエチル)-2H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-2-オン

第1段階

エチル 5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボキシレート

18gのエチル 5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-2-オキソ-8H-ピリド[4',3':4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボキシレート(4.46ミリモル)をアルゴン下で180mlの無水ジメチルホルムアミドに溶解する。60%水素化ナトリウム(1.784g、4.46ミリモル)を添加し、次いでもはや放出されなくなるまで50℃で大体30分間反応媒質を加熱する。反応媒質を20℃付近の温度に冷却し次いで2-ブロモエチルベンゼン(6.2ml、4.46ミリモル)を注射器で添加する。攪拌は23℃で16時間行ない、次いで反応媒質を塩化アンモニウムの飽和溶液(400ml)に添加する。抽出は酢酸エチル(2×500ml)で行なう。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで溶剤を回転蒸発器で蒸発させる。シリカカラム上でのクロマトグラフィー(溶離液；酢酸エチル-ヘプタン；0-100乃至20-80)により精製した後に、生成物のみを含有するフラクションを蒸発させ、所望の生成物を白色の非晶質粉末(20.3g、89%)の形で得る。

【 0 0 4 7 】

融点：70～78℃

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.07(m, 3H); 1.46(m, 1H); 1.93-1.97(m, 1H); 2.85

(m, 2H); 3.08(m, 1H); 3.69(m, 2H); 3.69(m, 1H); 4.02(m, 2H); 4.38(m, 2H); 4.73(m, 2H); 7.20-7.49(m, 9H);
 IR(cm^{-1}): 3427; 2978; 2927; 1686(v C=O カルバメート); 1678(v ラクターム); 1231; 1115; 761

第2段階

5-(2-クロロフェニル)-1,3,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1-(2-フェニルエチル)-2H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-2-オン

酢酸中の33%臭化水素酸の溶液(500ml)に入れた前記段階で得られた化合物(20.3g、0.04モル)を含有する化合物を20℃付近の温度で12時間攪拌した。反応媒質を40℃で3時間加熱し、次いで酸を回転蒸発器で蒸発させた。得られた油を300mlの水に溶解させ、次いで重炭酸ナトリウムの飽和溶液(300ml)を徐々にしかも細心に添加する。抽出はジクロロメタン(2×300ml)で行ない、続いて硫酸マグネシウム上で乾燥させ、溶剤を蒸発させて紫青色の非晶質粉末(17g、97%)の形で所望生成物を得る。

【 0 0 4 8 】

融点：70～78℃

IR(cm^{-1}): 3427; 2978; 2927; 1678(v ラクターム); 1231; 1115; 761

HPLC(UV): 99%

実施例2

5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボチオアミド

4mlの無水ジクロロメタン中に5-(2-クロロフェニル)-1,3,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1-(2-フェニルエチル)-2H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-2-オン(0.2g、0.46ミリモル)と4-メトキシ-2-ニトロイソチオシアネート(0.096g、0.46ミリモル)とを含有する混合物を20℃付近の温度で3時間しかもアルゴン雰囲気下で攪拌する。エーテル(2ml)を反応媒質に添加し、攪拌を沈澱が生ずるまで大体30分間行なった。固体をフリット上で濾過し、イソプロピルエーテル(2×5ml)で洗浄し、次いでイソペンタン(5ml)で洗浄した。100℃以下の温度で真

空下に乾燥した後に、所望の生成物を黄色粉末(0.195g、66%)の形で得る。

【 0 0 4 9 】

融点：145～150℃

NMR ^1H (400MHz, CDCl_3 , δ): 1.70(m, 1H); 2.12(m, 1H); 2.81-2.88(m, 2H); 3.55(m, 1H); 3.74(m, 1H); 3.84(s, 3H); 3.96(m, 1H); 4.23(m, 1H); 4.41(m, 1H); 4.73-4.82(m, 2H); 5.42(m, 1H); 7.20-7.51(m, 12H); 9.49(s, 1H).

IR(cm^{-1}): 3427; 2978; 2927; 1678(ν C=O ラクターム); 1530; 1210; 1030

HPLC(UV): 99%

実施例 3

5-(2-クロロフェニル)-1,3,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1-(2-フェニルエチル)-2-H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-2-チオン

第 1 段階

エチル 5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-1-(2-フェニルエチル)-2-チオキソ-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボキシレート

ピリジン(10ml)中にエチル 5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボキシレート(0.97g、1.91ミリモル)と五硫化磷(0.425g、1.91ミリモル)とを含有する混合物を85℃付近の温度で5時間加熱する。温度を約20℃に戻し、残渣をフリット上で濾過した。濾液に含有されるピリジンはトルエンを用いて回転蒸発器で蒸発させる。次いでジクロロメタン(40ml)を添加し、次いで有機相を洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、溶剤を蒸発させる。次いで得られた粉末をアセトニトリル(100ml)の還流下に1時間加熱した。回転蒸発器での溶剤の蒸発後に、精製はシリカカラム上でのクロマトグラフィー(溶離液; 酢酸エチル-ヘプタン; 20-80乃至45-55)により行なう。生成物のみを含有するフラクションを蒸発させて黄色粉末(0.1g)の形で所望生成物を得る。

【 0 0 5 0 】

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.84(m, 3H); 1.49(m, 1H); 1.95-1.99(m, 1H); 2.8-3.12(m, 3H); 3.70(m, 2H); 4.03-4.19(m, 2H); 4.31-4.34(m, 2H); 4.80(m, 1H); 4.

98-5.05(m, 1H); 5.37(d, 1H); 6.95-7.67(m, 9H)

IR(cm^{-1}): 3427; 2978; 2927; 1701(v C=O ラクターム), 1592; 1384; 1296; 1225; 761

第2段階

5-(2-クロロフェニル)-1,3,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1-(2-フェニルエチル)-2H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-2-チオン

酢酸中の33%に希釈した臭化水素酸(30ml)に入れた前記段階中で得られた化合物(0.1g、0.19ミリモル)3日間攪拌する。酸はトルエンの助けをかりて回転蒸発器で蒸発させる。ジクロロメタン(30ml)と重炭酸ナトリウムの飽和溶液(50ml)とを添加する。攪拌は数時間行ない次いで有機相を抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、溶剤を蒸発させて所望生成物を得た。

【0051】

実施例4

5-(2-クロロフェニル)-1,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-1-(2-フェニルエチル)-2-チオキソ-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボチオアミド

86mgの5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-1-(2-フェニルエチル)-2H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-2-チオンを、2mlのジクロロメタン中の4-メトキシ-2-ニトロイソチオシアネート(0.040g、0.19ミリモル)と20℃付近の温度で反応させる。反応混合物を2時間攪拌し、イソプロピルエーテル(3ml)を沈澱物が生ずるまで添加する。フリット上で濾過し、イソプロピルエーテル(2×3ml)で洗浄し、イソペンタン(5ml)で洗浄した後に、精製はシリカカラム上のクロマトグラフィー(溶離液; 酢酸エチル-ヘプタン; 20-80乃至40-60)により行なう。生成物のみを含有するフラクションの蒸発後に、所望の生成物は橙色粉末(0.03g、24%)の形で得る。

【0052】

融点: 152℃

HPLC MS; 230nmで99%(MH⁺実測値662.1; MH⁺理論値662.2)

実施例5

5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-3-ヒドロキシ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-2-オン

第1段階

t-ブチル 5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-4-オキシド-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボキシレート

t-ブチル 5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボキシレート (22g、41ミリモル)を23℃で1,2-ジクロロエタン(320ml)に溶解する。攪拌は23℃で24時間行ない、次いで水酸化ナトリウムの5N溶液(400ml)を添加する。傾シャ後に、有機相を水洗し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、回転蒸発器で濃縮する。シリカカラム上でのクロマトグラフィー(溶離液; 酢酸エチル-ヘプタン; 50-50乃至80-20)により精製した後に、生成物のみを含有するフラクションを蒸発させた。得られた固体をイソプロピルエーテル-イソペンタン(20-80)の溶剤混合物中で攪拌する。フリット上で濾過し、イソペンタンで洗浄した後に、所望の生成物は白色粉末(5.9g、26%)の形で得た。

【 0 0 5 3 】

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.35(s, 9H); 1.96(m, 1H); 2.87-3.07(m, 3H); 3.70(m, 1H); 3.88(m, 1H); 4.30(m, 1H); 4.45(m, 2H); 4.67(m, 1H); 4.99(m, 1H); 6.81(s, 1H); 7.22-7.84(m, 9H).

IR(cm^{-1}): 1689(v C=O カルバメート); 1679(v C=O ラクターム); 750

HPLC(UV): 99%

第2段階

t-ブチル 3-アセチルオキシ-5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボキシレート

前記の段階で得られた化合物(5.8g、10ミリモル)を無水酢酸(580ml)にそそぎ、次いで70℃で2時間攪拌した。反応媒質を放冷し次いでこれを重炭酸ナトリウムの10%飽和溶液(150ml)にそそいだ。攪拌は30分間行ない次いで酢酸エチルで抽

出した。傾シャ後に、有機相を重炭酸ナトリウムの10%飽和溶液(2×150ml)で洗浄し、次いで水(2×150ml)で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、溶剤を蒸発させる。シリカカラム上でのクロマトグラフィー(溶離液；酢酸エチル-ヘプタン；20-80乃至50-50)により精製した後に、生成物のみを含有するフラクションを蒸発させる。得られた固体をイソプロピルエーテル-イソペンタン(20-80)の溶剤混合物で再処理する。フリットで濾過し、イソペンタンで洗浄した後に、所望の生成物はベージュ色粉末(5.2g、84%)の形で得る。

【 0 0 5 4 】

IR(cm^{-1}): 3420; 2975; 1742(ν C=O エステル); 1702(ν C=O カルバメート); 1679(ν ラクターム); 1233; 1111; 755

第3段階

t-ブチル 5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-3-ヒドロキシ-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボキシレート

前記段階で得られた化合物(2.5g、4.2ミリモル)をメタノール(60ml)に溶解する。反応媒質を-5℃に冷却し次いで水酸ナトリウムの溶液(6mlの水中の0.168g)を滴加する。攪拌は23℃で2時間行なう。溶剤を蒸発させ次いで反応混合物をジクロロメタンに溶解し、続いて水洗し、次いで塩化アンモニウムの飽和溶液(2×100ml)で洗浄する。傾シャ後に、有機相を水洗し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、溶剤を蒸発する。シリカカラム上でのクロマトグラフィー(溶離液；酢酸エチル-ヘプタン；20-80乃至50-50)により精製した後に、生成物のみを含有するフラクションを蒸発させる。フリット上で濾過し、イソペンタンで洗浄した後に、所望の生成物は黄色粉末(4.1g、87%)の形で得られる。

【 0 0 5 5 】

融点：138～140℃

第4段階

5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-3-ヒドロキシ-2-(フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-2-オン

前記段階で得られた化合物(0.56g、1ミリモル)をジクロロメタン(8ml)に溶解

する。トリフルオロ酢酸(2.5ml)を添加し、攪拌は23℃で2時間行なう。溶剤を蒸発させ、得られた油を5mlのアセトンに溶解する。20mlのエーテルを添加し、攪拌は沈澱が生ずるまで行なう。フリット上で濾過し、エーテルで洗浄した後に、所望生成物はベージュ色粉末(0.32g、56%)の形で得られる。

【 0 0 5 6 】

融点：180～189℃

実施例 6

5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-3-ヒドロキシ-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボチオアミド

5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-3-ヒドロキシ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-2-オン(0.167g、0.29ミリモル)をジクロロメタン(2ml)に溶解する。トリエチルアミン(0.06ml、0.44ミリモル)次いで4-メトキシ-2-ニトロフェニルイソチオシアネート(0.062g、0.29ミリモル)を添加する。2時間23℃で攪拌後に、溶剤を蒸発させる。シリカラムでクロマトグラフィー(溶離液；ジクロロメタン-メタノール；98-2)により精製後に、生成物のみを含有するフラクションを蒸発させる。固体をエーテルに溶解させ、ジクロロメタンの1滴およびアセトンの1滴を添加する。フリット上での濾過および固体のエーテルでの洗浄後に、所望の生成物を黄色粉末(0.08g、41%)の形で得る。

【 0 0 5 7 】

融点：143～145℃。

【 0 0 5 8 】

実施例 7

3-(7-アミノ-1-オキソ-ヘプチルオキシ)-5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン

第 1 段階

t-ブチル 5-(2-クロロフェニル)-3-[7-((1,1-ジメチルエトキシカルボニル)

アミノ}-1-オキソ-ヘブチルオキシ]-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボキシレート

1gのt-ブチル 5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-3-ヒドロキシ-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボキシレート(1.8ミリモル)を、ジクロロメタン(10ml)中に7-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ-ヘプタン酸(0.45g、1.8ミリモル)と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.42g、2.16ミリモル)とトリエチルアミン(0.25ml、2.2ミリモル)と4-ジメチルアミノピリジン(0.22g、1.8ミリモル)とを含有する混合物に添加する。攪拌は23℃で24時間行ない次いでジクロロメタン(30ml)と氷冷水(20ml)とを添加する。攪拌を行ない、反応媒質と傾シャさせる。有機相を水(2×20ml)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させる。回転蒸発器で溶剤の蒸発後に、クロマトグラフィーをシリカカラム(溶離液; 酢酸エチル-ヘプタン; 2-98乃至5-95)上で行なう。生成物のみを含有するフラクションを蒸発させる。所望の生成物は白色非晶質粉末(1.0g、71%)の形で得る。融点: 90~94℃

NMR ¹H(400 MHz, CDCl₃, δ): 1.24-1.62(m, 27H); 1.95(d, 1H); 2.5(m, 2H); 2.8-2.9(m, 4H); 3(m, 1H); 3.82(m, 1H); 3.86(m, 1H); 4.35(m, 2H); 4.70(d; 1H); 5.94(s, 1H); 6.73(m, 1H); 7.2-7.3(m, 5H); 7.47-7.56(m, 4H)

IR(cm⁻¹): 3381; 2932; 1744(v C=O エステル); 1704-1677(v C=O カルバメートおよびv C=O ラクターム); 1165

HPLC MS: 99.1% (25nm) (MH⁺ 実測値 779.3; MH⁺ 理論値 779.32)。

【 0 0 5 9 】

第2段階

3-(7-アミノ-1-オキソ-ヘブチルオキシ)-5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-2-オン

前記段階で得られた化合物(0.95g、1.2ミリモル)をジクロロメタン(2ml)に溶解する。トリフルオロ酢酸(1ml)を添加し、攪拌を23℃で16時間行なう。トルエ

ン(2×20ml)の助けをかりて回転蒸発器で溶剤の蒸発後に、クロマトグラフィーによる精製をシリカカラム(溶離液；ジクロロメタン-メタノール-トリエチルアミン；94-6-0乃至89-10-1)上で行なう。生成物のみを含有するフラクションを蒸発後に、所望の生成物は白色粉末(0.13g、19%)の形で得られる。

【 0 0 6 0 】

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.28-1.64(m, 13H); 2-2.2(m, 1H); 2.52(m, 2H); 2.73-2.87(m, 4H); 3.2-3.4(m, 1H); 3.82(m, 1H); 4.26-4.37(m, 2H); 5.94(s, 1H); 7.22-7.55(m, 9H); 7.95(se, 2H)

HPLC MS: 96.5% (250 nm)(MH⁺ 実測値 579.2; MH⁺ 理論値 579.22)。

【 0 0 6 1 】

実施例 8

3-(7-アミノ-1-オキソ-ヘプチルオキシ)-5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボチオアミド

3-(7-アミノ-1-オキソ-ヘプチルオキシ)-5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-2-オン(0.11g、0.2ミリモル)をジクロロメタン(2ml)に溶解する。4-メトキシ-2-ニトロフェニルイソチオシアネート(0.047g、0.22ミリモル)を添加する。攪拌は23℃で24時間行ない次いでイソプロピルエーテル(20ml)を固体の沈澱が生ずるまで添加する。異質混合物はエーテル(2ml)およびジクロロメタン(0.5ml)を添加しながら攪拌する。フリット上で濾過しイソプロピルエーテルで洗浄後に、所望の生成物は橙色粉末(0.045g、29%)の形で得られる。

【 0 0 6 2 】

融点：90～95℃

HPLC MS: 89.3%(250nm)(MH⁺ 実測値 789.2; MH⁺ 理論値 789.23)。

【 0 0 6 3 】

実施例 9

4-(7-アミノ-1-オキソ-ヘプチル)-5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,4,5,6,7,9-オ

クタハイドロ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-
ジアゼピン-2-オン

第1段階

t-ブチル 5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,4,5,6,7,9-オクタハイドロ-2-オキソ
-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8
-カルボキシレート

酢酸(12ml)を周囲温度でアルゴン下に4gのt-ブチル 5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,6,7,9-ヘキサハイドロ-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボキシレート(7.9ミリモル)に添加する。次いでエタノール(60ml)を添加し、次いで反応媒質を0℃に冷却し、シアノホウ水素化ナトリウム(1.5g、2.4ミリモル)を徐々に添加する。反応混合物を23℃で1時間攪拌し次いで水にそそぎ、次いでジクロロメタン(2×100ml)で抽出を行なう。有機相を水酸化アンモニウムの10%溶液(2×50ml)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させる。濾過し、溶剤を蒸発させた後に、所望の生成物是非晶質の白色固体(2.96g、75%)の形で得られる。

【 0 0 6 4 】

NMR ¹H(400 MHz, CDCl₃, δ); 1.36(s, 9H); 1.65(m, 1H); 2.16(m, 1H); 2.78(m, 1H); 2.91(m, 1H); 3.38(m, 1H); 3.42(m, 2H); 3.50(m, 2H); 4.20(m, 1H); 4.40(m, 1H); 4.50(m, 1H); 5.46(m, 1H); 7.30(m, 8H); 7.43(m, 1H)

IR(cm⁻¹); 3350(v NH ジアゼピン); 2950; 1687(v C=O カルバメート); 1672(v C=O ラクターム); 1365; 1172; 751

HPLC (UV); 99.4%。

【 0 0 6 5 】

第2段階

t-ブチル 5-(2-クロロフェニル)-4-[7-[(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ]-1-オキソ-ヘプチル]-1,2,3,4,5,6,7,9-オクタハイドロ-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボキシレート

前記段階中で得られた生成物(1g、1.86ミリモル)を1,2-ジクロロエタン(20ml)

に溶解する。N-シクロヘキシルカルボジイミドレジン、N'-メチルポリスチレンHI (23g、5.6ミリモル)およびテトラヒドロフラン(0.5ml)を添加する。7-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ-ヘプタン酸(0.91g、3.7ミリモル)を添加し、攪拌を23℃で48時間行なう。レジンを濾過する。溶剤を蒸発させ、反応媒質なジクロロメタン(30ml)に溶解させる。塩基性のイオン交換樹脂を添加し、次いで攪拌を1時間行ない続いて濾過する。回転蒸発器での溶剤の蒸発後に、所望の生成物を非晶質な白色固体(1.2g、86%)の形で得る。

【 0 0 6 6 】

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.15(m); 1.25(m); 1.36(s); 1.41(s); 1.52(m); 2.85(m); 2.16(m); 2.22-2.40(m); 2.58(m); 2.81(m); 3.48(m); 3.75(m); 3.90(m); 4.35(m); 4.40-4.60(m); 6.0-7.0(m); 7.30(m); 7.18-7.40(m)
IR(cm^{-1}): 3378(v NH カルバメート); 2974; 2930; 1700(v C=O カルバメート); 1676(v C=O ラクターム); 1391; 1168; 759。

【 0 0 6 7 】

第3段階

4-(7-アミノ-1-オキソ-ヘプチル)-5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,4,5,6,7,9-オクタヒドロ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-2-オン

10mlのジクロロメタンに入れた、前記段階で得られた化合物(1g、1.3ミリモル)とトリフルオロ酢酸(3ml)とを含有する溶液を23℃で4時間攪拌する。トルエン(2×30ml)およびエーテル(2×30ml)に溶解しながら反応混合物を蒸発させる。残渣を5分間エーテル-アセトン-ジクロロメタン(90-0.5-0.5)含有溶剤混合物中で攪拌し続いてフリット上で濾過し、次いでエーテルで洗浄する。所望の生成物は白色粉末(1.0g、96%)の形で得られる。

【 0 0 6 8 】

融点: 149~152℃

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.20-1.57(m); 1.86-2.25(m); 2.56-2.79(m); 2.91(m); 3.30(m); 3.79-3.91(m); 4.27-4.37(m); 6.07-6.63(m); 6.63-6.99(m); 7.01-7.76(m); 9.45(m)。

【 0 0 6 9 】

実施例 10

4-(7-アミノ-1-オキソ-ヘプチル)-5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,4,5,6,7,9-オクタヒドロ-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボチオアミド

トリエチルアミン(0.22ml、1.5ミリモル)を、ジクロロメタン(12ml)に溶かした0.5gの4-(7-アミノ-1-オキソ-ヘプチル)-5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,4,5,6,7,9-オクタヒドロ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-2-オン(0.63ミリモル)に添加する。次いで4-メトキシ-2-ニトロフェニルイソチオシアネート(0.146g、0.69ミリモル)を添加し、攪拌を23℃で1時間行ない次いで溶剤を回転蒸発器で蒸発させる。シリカカラム(溶離液;ジクロロメタン-メタノール-水酸化アンモニウム;98-2-0乃至95-5-0.5)上でのクロマトグラフィーによる精製後に、生成物のみを含有するフラクションを蒸発させ次いで最小量のジクロロメタンおよび1M塩液酸溶液(0.2ml)を添加する。攪拌を23℃で30分間行ない次いで得られた生成物をフリット上で濾過する。エーテルでの洗浄後に、所望の生成物を橙色粉末(0.12g、25%)の形で得る。

【 0 0 7 0 】

融点：160℃から

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.32(m); 1.57(m); 1.9(m); 2.10(m); 2.33(m); 2.43-2.75(m); 3.57-3.35(m); 3.83(m); 4.35(m); 5.00(m); 5.30(m); 6.65(m); 7.00(m); 7.50-7.01(m); 7.89(m); 9.69(m)

IR(cm^{-1}): 3420(v NH); 2930; 1670; 1664; 1655; 1649; 1532; 1348

HPLC(UV): 96%

実施例 11

5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,4,5,6,7,9-オクタヒドロ-4-(3-メチル-2-ブテニル)-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン

第 1 段階

t-ブチル 5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,4,5,6,7,9-オクタヒドロ-4-(3-メ

チル-2-ブテニル)-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボキシレート

0.5gのt-ブチル 5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,4,5,6,7,9-オクタヒドロ-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボキシレート(1ミリモル)を無水テトラヒドロフラン(20ml)に溶解する。60%に分散した水素化ナトリウム(0.028g、1.1ミリモル)を少量ずつ添加する。放出が終了するまで反応媒質を放置し次いで1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン(0.125ml、1.1ミリモル)を滴加する。攪拌は23℃で3時間行ない、反応媒質を60℃で終夜加熱し次いでハロゲン化誘導体(0.125ml、1.1ミリモル)を添加する。60℃で48時間加熱した後に、反応媒質を塩化アンモニウムの飽和溶液(30ml)にそそぎ次いで酢酸エチル(30ml)を添加する。傾シャ後に、水性相を酢酸エチル(30ml)で抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶剤を蒸発させる。シリカカラム(溶離液；酢酸エチル-ヘプタン；20-80乃至50-50)上でのクロマトグラフィーにより精製した後に、生成物のみを含有するフラクションを蒸発させ、所望の生成物を淡黄色の非晶質粉末(0.47g、79%)の形で得る。

【 0 0 7 1 】

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.37(s, 9H); 1.53(s, 3H); 1.67(s, 3H); 2.06-2.48(m, 2H); 2.49(m, 1H); 2.61(m, 1H); 3.11(m, 2H); 3.23(m, 1H); 3.3(m, 1H); 3.48(m, 2H); 3.70(m, 1H); 4.46(m, 1H); 4.46(m, 2H); 5.17(m, 2H); 5.17(m, 2H); 7.17-7.55(m, 9H).

IR(cm^{-1}): 2974; 2926; 2855; 1697(v C=O カルバメート); 1676(v C=O ラクタム); 1365; 1165; 750; 699

HPLC(UV): 98.5%

第 2 段階

5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,4,5,6,7,9-オクタヒドロ-4-(3-メチル-2-ブテニル)-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-2-オン

前記段階で得られた化合物(0.4g、0.65ミリモル)をジクロロメタン(5ml)に溶解し、次いでトリフルオロ酢酸(2ml)を添加する。攪拌を23℃で2時間維持し、次

いで溶剤および過剰の酸を回転蒸発器で蒸発させる。シリカカラム(溶離液; ジクロロメタン-メタノール-水酸化アンモニウム; 98-0-0乃至98-2-0.2)上でのクロマトグラフィーにより精製した後に、生成物のみを含有するフラクションを蒸発させる。残渣油をエーテル(20ml)に溶解させる。冷却後、1M塩酸性(hydrochloric)エーテル(0.2ml)を添加し、攪拌を15分間行ない、次いで得られた固体をフリット上で濾過し、エーテルで洗浄する。所望の生成物は淡黄色粉末(0.11g、3.3%)の形で得られる。

【 0 0 7 2 】

融点: 114~118℃

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.55(s, 3H); 1.69(s, 3H); 2.3-2.65(m, 4H); 3.14-3.40(m, 7H); 3.68(m, 1H); 3.97(m, 1H); 4.27(m, 2H); 5.14(m, 2H); 7.16-7.56(m, 9H); 9.50(m, 2H).

実施例 12

5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,4,5,6,7,9-オクタヒドロ-4-(3-メチル-2-ブテニル)-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボチオアミド

0.22gの5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,4,5,6,7,9-オクタヒドロ-4-(3-メチル-2-ブテニル)-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-2-オン(0.43ミリモル)をジクロロメタン(2ml)に溶解させ、次いで4-メトキシ-2-ニトロフェニルイソチオシアネート(0.1g、0.48ミリモル)を添加する。23℃で1時間攪拌した後に、溶剤を蒸発させる。シリカカラム(溶離液; ジクロロメタン-メタノール; 100-0乃至99.5-0.5)上でクロマトグラフィーにより精製した後に、生成物のみを含有するフラクションを蒸発させ、得られた固体をイソペンタン(20ml)に溶解させる。エーテル(2ml)を添加し、次いで攪拌を20分間行ない、続いてフリット上で濾過し、最小量のイソプロピルエーテルおよびイソペンタンで洗浄する。所望の生成物は淡黄色粉末(0.19g、61%)の形で得られる。

【 0 0 7 3 】

融点: 80~84℃

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.55(s, 3H); 1.69(s, 3H); 2.25-2.67(m, 3H); 3.07

-3.26 (m, 4H); 3.70 (m, 1H); 3.84 (s, 3H); 3.96 (m, 2H); 4.10 (m, 1H); 5.00-5.18 (m, 4H); 6.86-7.59 (m, 13H); 9.52 (s, 1H).

IR (cm⁻¹): 3482; 2974; 2926; 2855; 1671 (ν C=O ラクターム); 1500; 1302

HPLC (UV): 98%。

【 0 0 7 4 】

実施例 13

5-(2-クロロフェニル)-1,3,4,5,6,7,8,9-オクタヒドロ-1-(2-フェニルエチル)-2H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-2-オン

t-ブチル 5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,4,5,6,7,9-オクタヒドロ-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボキシレート (0.5g、0.93ミリモル) を無水ジクロロメタン (10ml) に溶解する。トリフルオロ酢酸 (3ml) を添加し、攪拌を2時間20℃付近の温度で行なう。溶剤はトルエンで数回溶解して蒸発させる。溶剤混合物 (エーテル-ジクロロメタン-アセトン30-0.5-0.5ml) を添加し、次いで反応混合物を沈澱が生ずるまで2時間攪拌する。フリット上で濾過し、エーテルで洗浄し、次いで真空下で乾燥した後、所望の生成物は黄色粉末 (0.34g、85%) の形で得られる。

【 0 0 7 5 】

融点: 128~130℃

HPLC MS; 97% (270nm) (MH⁺ 実測値 438.1; MH⁺ 理論値 438.14)。

【 0 0 7 6 】

実施例 14

5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,4,5,6,7,9-オクタヒドロ-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-2-オキソ-1-(2-ペンチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボチオアミド

酢酸 (0.5ml) を0.16gの5-(2-クロロフェニル)-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-N-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-2-オキソ-1-(2-ペンチル)-8H-ピリド[4',3';4,5]チエノ[2,3-e]-1,4-ジアゼピン-8-カルボチオアミド (0.26ミリモル) に添加する。エタノール (3.5ml) をこの黄色懸濁物に添加し次いで酢酸 (1ml) および最後にシアノボロ水素化ナトリウム (0.033g、0.52ミリモル) を滴加する。反応混合物を

1時間攪拌し次いで溶解するまで40℃で1時間加熱する。次いで攪拌を22℃で2時間行なう。反応媒質を氷冷水(30ml)にそそぎ、続いて攪拌し、濾過し、次いで水で十分に洗浄する。加熱なしに真空下で乾燥させた後には、所望の生成物は橙色粉末(0.145g、83%)の形で得られる。

【 0 0 7 7 】

融点:90℃から

HPLC MS;94%(240nm)(MH⁺実測値614.1; MH⁺理論値614.17)。

【 0 0 7 8 】

実施例1～14に記載した方法と同様な方法により製造された別の化合物を以下に提示する。実施例15～45は

A---Bが-C=N-を表わす化合物を例示し;実施例46～70はA---Bが-C-N(R₈)-を表わす化合物を例示する。

【 0 0 7 9 】

実施例15～45の化合物の状態[fb;遊離塩基、st;塩(TFA);sh;塩(HCl);*非晶質状態]によって場合によっては仕上げた基R₁;R'₁;Y;R₂;R₃;R_{3a};R_{3b};X;n;R'₄;R''₄並びに融点(℃)はそれぞれ次の意義を有する;

Ex(実施例) 15: H; -; -; 2-Cl-Phe(フェニル); H; H; 0; 2; H; Phe; 84-88 (*fb);

Ex 16: H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 0; H; フェニルカルボニル; 132-134 (fb);

Ex 17: H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 0; H; Phe; 135-136 (fb);

Ex 18: H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 0; H; シクロヘキシル; 189-190 (fb);

Ex 19: H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 4; H; H; 144-150 (fb);

Ex 20: H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 2; Phe; Phe; 104-108 (fb);

Ex 21: H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 2; Me; Me; 74-77 (*fb);

Ex 22: H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 0; H; アダマンチル; 222-230 (sh);

Ex 23: H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 1; H; ピリジル; 82 (*fb);

Ex 24: H; -; -; Phe; H; H; 0; 1; Phe; >80 (*fb);

Ex 25: H; -; -; 4-Cl-Phe; H; H; 0; 1; H; Phe; 118-120 (fb);

- Ex 26: H; -; -; 2-F-Phe; H; H; 0; 1; H; Phe; >85 (*fb);
- Ex 27: H; -; -; 4-F-Phe; H; H; 0; 1; H; Phe; >70 (*fb);
- Ex 28: H; -; -; 2-Me-Phe-; H; H; 0; 1; H; Phe; 80-82 (*fb);
- Ex 29: H; -; -; t-ブチル; H; H; 0; 1; H; Phe; 160-162 (sh);
- Ex 30: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 2; H; Phe; 141-143;
- Ex 31: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 0; H; フェニルカルボニル; 182-184;
- Ex 32: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 0; H; Phe; 190-192;
- Ex 33: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 4; H; H; 158-160;
- Ex 34: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 0; H; シクロヘキシル; 183-184;
- Ex 35: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 2; Phe; Phe; 156-158;
- Ex 36: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 2; Me; Me; 149-154;
- Ex 37: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 0; H; アダマンチル; 210-214;
- Ex 38: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; 0; 1; H; ピリジル; 131;
- Ex 39: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; Phe; H; H; 0; 1; H; Phe; 148-150;
- Ex 40: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 4-Cl-Phe; H; H; 0; 1; H; Phe; >130 (*);
- Ex 41: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-F-Phe; H; H; 0; 1; H; Phe; >122 (*);
- Ex 42: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 4-F-Phe; H; H; 0; 1; H; Phe; 10

8-110;

Ex 43: R'₁-NH-C(Y)-; 2-F₃C-Phe; O; 4-F-Phe; H; H; O; 1; H; Phe; >85 (*);

Ex 44: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Me-Phe; H; H; O; 1; H; Phe; 1

20-130;

Ex 45: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; t-ブチル; H; H; O; 1; H; Phe; 1

77;

実施例46~70の化合物の状態 [fb;遊離塩基、st;塩(TFA);sh;塩(HCl);*非晶質状態]により場合によっては完了した基R₁;R'₁;Y;R₂;R_{3a};R_{3b};X;n;R'₄;R''₄およびR₅並びに融点(℃)はそれぞれ次の意義を有する;

Ex 46: H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; H; O; 2; Me; Me; 128-132 (sh);

Ex 47: H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; アミノペンチルカルボニル; O; 1; H; Phe;

200-202 (st);

Ex 48: H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; インドリルメチルカルボニル; O; 1; H; Phe; 160 (st);

Ex 49: H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; アミノブチルカルボニル; O; 1; H; Phe; 120-124 (st);

Ex 50: H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; プロピルカルボニル; O; 1; H; Phe; 214 (st);

Ex 51: H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; シクロペンチルメチルカルボニル; O; 1; H; Phe; 175-185 (st);

Ex 52: H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; フェニル-プロピルカルボニル; O; 1; H; Phe; >155 (st);

Ex 53: H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; フェニルエチルカルボニル; O; 1; H; Phe; 149-151 (st);

Ex 54: H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; 4-(L-アラノイルオキシメチル)ベンジルカルボニル; O; 1; H; Phe; >140 (st).

Ex 55: H; -; -; 2-Cl-Phe; H; H; 4-(アミノメチル)フェニルカルボニル; O; 1; H; Phe (fb).

Ex 56: H; -; -; Phe; H; H; NH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-C(O)-NH-C(O)-; O; 2; Me;

Me; 122-128 (st).

Ex 57: H; -, -; ネオペンチル; H; H; アミノヘキシルカルボニル; 0; 1; H; Phe; <50.

Ex 58: H; -, -; イソブチル; H; H; アミノヘキシルカルボニル; 0; 1; H; Phe; 60℃から (*).

Ex 59: H; -, -; イソブチル; H; H; H; 0; 1; H; Phe; 202-206 (sh).

Ex 60: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; プロピルカルボニル; 0; 1; H; Phe; 163-165.

Ex 61: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; シクロペンチルメチルカルボニル; 0; 1; H; Phe; 177-178;

Ex 62: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; フェニル-プロピルカルボニル; 0; 1; H; Phe; 202-203;

Ex 63: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; フェニルエチルカルボニル; 0; 1; H; Phe; 114-115;

Ex 64: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; アミノブチルカルボニル; 0; 1; H; Phe; 166-172 (sh);

Ex 65: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; インドリルメチルカルボニル; 0; 1; H; Phe; 193-196;

Ex 66: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; 2-Cl-Phe; H; H; アミノペンチルカルボニル; 0; 1; H; Phe; >150 (sh).

Ex 67: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; Phe; H; H; NH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-C(O)-NH-C(O)-; 0; 2; Me; Me; 184-188 (sh).

Ex 68: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; Phe; H; H; アミノヘキシルカルボニル; 0; 2; Me; Me; 160-166 (sh).

Ex 69: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; ネオペンチル; H; H; アミノヘキシルカルボニル; 0; 1; H; Phe; 116-118 (b1).

Ex 70: R'₁-NH-C(Y)-; 2-NO₂-4-MeO-Phe; S; イソブチル; H; H; アミノヘキシルカルボニル; 0; 1; H; Phe; 110℃から (b1).

薬理研究

ソマトスタチン レセプターに対する結合の研究

ヒトのソマトスタチン レセプターに対する本発明の化合物の親和性は、感染したCHO-K1細胞のレセプター上にヨウ素-125で標識したソマトスタチン-14([125I-Tyr11]SRIF-14)が結合するのを抑制することを測定することにより決定される。

【 0 0 8 0 】

ソマトスタチン レセプターの亜型式の各々をコードするヒトの遺伝子、sst1、sst2、sst3、sst4およびsst5を単離し、サブクローン化した(Proc. Natl. Acad. Sci. 米国1992、89、251~255; J. Biol. Chem. 1992、267、20422~30428; Mol. Pharmacol. 1992、42、2136~2142; Proc. Natl. Acad. Sci. 米国1993、90、4196~4200; Mol. Pharmacol. 1994、46、291~298)。発現ベクターを構成し、クローン化した細胞系列は哺乳類のCHO-K1細胞への感染によって得られた。プラスミドpRSV-ネオは選択因子として包含される。

【 0 0 8 1 】

安定な要領でヒトのソマトスタチン レセプターを発現するCHO-K1細胞は、10%の子牛血清と0.4mg/mlのゲネチシンとを含有するRPMI1640培地中で培養した。CHO-K1細胞は0.5mMのEDTAで収集し、4℃で5分間500gで遠心分離した。得られたペレットをpH7.4のTris 50mMに再懸濁させ、4℃で5分間500gで2回遠心分離した。該細胞は音波粉碎により崩壊し次いで4℃で10分間39000gで遠心分離した。得られたペレットを同じ緩衝液に再懸濁させ、4℃で5分間50000gで遠心分離した。得られた細胞膜は実験当日まで-80℃で貯蔵した。

【 0 0 8 2 】

[125I-Tyr11] SRIF-14の結合の競合抑制実験は、96個の凹みのある(well)プレートで反復して行なう。10μg(sst2およびsst5)または20μg(sst1、sst3およびsst4)のタンパク質/凹みでの細胞膜に、HEPES 50mM(pH7.4)、BSA0.2%、MgCl₂ 5mM、トラシロール200KIU/ml、バシトリシン0.02mg/ml、フェニルメチルスルホンフルオリド0.02mg/ml緩衝剤中で、37℃で500分(sst3)、60分(sst1およびsst2)、70分(sst5)または90分(sst4)0.05mM(sst2)または0.1mM(sst1、sst3、sst4またはsst5)の[125I-Tyr11] SRIF-14を培養した。

【 0 0 8 3 】

培養期間後に、ソマトスタチン レセプターを含有しないまたはこれに結合した $[^{125}\text{I-Tyr11}]$ SRIF-14は、0.1%のポリエチレンイミンで予備処理したユニフィルターGF/C(パッカード社)フィルター板を有する濾過装置(フィルターメイト196、パッカード社)上で分離した。HEPES 50mMで洗浄した後に、フィルター上に存在する放射能をトップカウント(Top Count)(パッカード社)計数管で測定した。

【 0 0 8 4 】

全結合から非特異結合 ($0.1\mu\text{M}$ のソマトスタチン-14の存在下で測定した)を差引くことにより特異結合が得られる。結果は非線形回帰(MDL)により分析し、測定した抑制定数(K_i)は $10\sim 10000\mu\text{M}$ よりなる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D495/14 A61K31/55 A61P5/00 //(C07D495/14,333:00, 243:00,221:00)		Intern. Appl. No. PCT/FR 00/00881
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 2 242 427 A (SCRAS) 2 October 1991 (1991-10-02) abstract	1,16,17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 July 2000		Date of mailing of the international search report 20/07/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Authorized officer Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Appl. No.

PCT/FR 00/00881

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2242427 A	02-10-1991	AT 394562 B	11-05-1992
		AT 56890 A	15-10-1991
		AU 620230 B	13-02-1992
		AU 5242390 A	10-10-1991
		BE 1003697 A	26-05-1992
		CH 680366 A	14-08-1992
		DE 4010315 A	02-10-1991
		HK 131793 A	10-12-1993
		NL 9000627 A	16-10-1991
		SG 125593 G	25-02-1994

フロントページの続き

(51) Int. Cl.	識別記号	F I	ターマコード (参考)
A 6 1 P	17/00	A 6 1 P	17/00
	19/10		19/10
	25/00		25/00
	35/00		35/00
	43/00		43/00
	1 1 1		1 1 1
// A 6 1 K	31/5513	A 6 1 K	31/5513
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
(72) 発明者	リベラトール, アンヌーマリー		
	フランス国 エフ-78610 オーファルジ, リュ ド ラ クロワ ピカル, 10		
(72) 発明者	ビッグ, デニス		
	フランス国 エフ-91190 ジフ-シュール-イベット, リュ デ ベネディクティネ, 12		
F ターム (参考)	4C071 AA01 BB02 CC03 CC21 EE13		
	FF06 GG01 HH08 LL01		
	4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB11		
	NA14 ZA02 ZA36 ZA66 ZA70		
	ZA81 ZA89 ZA97 ZB26 ZB27		
	ZC02 ZC35		

THIS PAGE BLANK (USPTO)